

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 2. の続き

請求の範囲 1 の化合物は、

- (1) フェーマコフォーを構成する 5 つの原子のうち、水素結合受容基中の水素結合受容原子に対応する原子 1 つと、1 つの水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子もしくは水素結合受容基中の水素結合受容原子および 3 つの疎水性基を構成する任意の炭素原子から選択される 2 つ以上の原子に対応する原子 2 つ以上を有すること、
および
(2) その化合物が最適化された立体構造において、上記化合物の有する原子が特定の原子間距離を有すること、
の二つの要件のみで特定されている。

しかしながら、上記 (1) において水素結合受容基中の水素結合受容原子に対応する原子および水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子が具体的にどの元素であるか記載されておらず、水素結合受容基、水素結合供与基および疎水性基が具体的にどのような化学構造を有するものであるのかも特定されていない。また、これらの原子に対応する原子が具体的にどの元素であるか、その対応関係も記載されていない。さらに、上記 (2) の条件だけでは、具体的にどのような化合物群がかかる要件を満たすものであるのかも把握できない。

すなわち、実在する化合物は化学構造式等によって表現される化学構造を有しており、ある化合物を仮定すれば、その化学構造に基づいて、最適化された立体構造において、化合物を構成する原子が互いにどのような原子間距離にあるかを計算することも可能であるとは認められる。しかしながら、化合物を構成する一部の、しかも元素が特定されていない原子同士の原子間距離だけから直ちに、それが具体的にどのような化合物であるのかを把握することは極めて困難ないし不可能である。

しかも、本出願の明細書を参照しても、上記 (1) および (2) の要件から、具体的な化合物をどのように把握することができるのかも記載されていない。

したがって、請求の範囲 1 の化合物を化学物質として把握することができない。

また、請求の範囲 2 は、フェーマコフォーを構成する原子の原子間距離がより狭い範囲に特定されているにすぎず、同様に化合物を化学物質として把握することができない。

請求の範囲 3 は、フェーマコフォーを構成する原子が選択的に記載されているが、この原子に対応する原子が何であるか記載されておらず、また、互いの原子間の関係も請求の範囲 1 と同じであるから、同様に化合物を化学物質として把握することができない。

請求の範囲 4 は、化合物が A P - 1 とその認識配列の結合を拮抗的に阻害する作用を有することが特定されているが、この特定を加えても、具体的な化合物を直ちに把握することは依然として困難であるから、同様に化合物を化学物質として把握することができない。

よって、請求の範囲 1 ~ 4 は、有効な国際調査をすることができる程度に、明細書、請求の範囲もしくは図面に必要な事項が記載されておらず、またはその記載が著しく不明確である、と認めざるを得ない。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲31は、人の身体の治療による処置に関するものであるから、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-4 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙 (特別ページ) 参照。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06166

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 31 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☒ Claims Nos.: 1-4
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Extra Sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06166

Continuation of Box I Observation where certain claims were found unsearchable

Claim 31 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

The compound as set forth in claim 1 is specified exclusively by the following two requirements:

(1) having an atom corresponding to a hydrogen bond acceptor atom in a hydrogen bond acceptor group and at least two atoms corresponding to at least two atoms selected from among an atom to which a donor hydrogen atom in a hydrogen bond donor group is bonded or a hydrogen bond acceptor atom in a hydrogen bond acceptor group and three arbitrary carbon atoms constituting a hydrophobic group, among five atoms constituting a pharmacophore; and

(2) in the optimized stereochemical structure of the compound, the atoms of the compound having specific interatomic distances.

However, no particular element is described therein as the atom corresponding to the hydrogen bond acceptor atom in the hydrogen bond acceptor group and the atom to which the donor hydrogen atom in the hydrogen donor group is bonded in the above requirement (1). Also, no particular chemical structure is specified with respect to the hydrogen bond acceptor group, the hydrogen bond donor group and the hydrophobic group. Moreover, neither particular element as the atoms corresponding to these atoms nor relation among them is stated therein. In addition, it is impossible merely on the basis of the above (2) to understand which compounds can satisfy these requirements.

A really existing compound has a chemical structure represented by, for example, a chemical structural formula. In case of a hypothetical compound, it seems possible to calculate interatomic distances among the atoms constituting the compound on the basis of the optimized chemical structure thereof. However, it is difficult or impossible to define a compound in detail merely based on the interatomic distances merely among atoms of elements which have not been specified.

Moreover, it is not stated in the description of the present case how to understand particular compounds based on the requirements (1) and (2) as described above.

It is therefore impossible to understand the compound as set forth in claim 1 as a chemical.

In claim 2, the interatomic distances among the atoms constituting the pharmacophore are specified merely in a narrower scope. Therefore, the compound cannot be understood as a chemical too.

Although the atoms constituting the pharmacophore are selectively described in claim 3, it is not stated therein which atoms correspond thereto. Further, the relation among the interatomic distances stated therein is same as in claim 1. Therefore, the compound cannot be understood as a chemical too.

In claim 4, it is specified that the compound has an effect of antagonistically inhibiting the binding of AP-1 to the recognition sequence. However, it still remains difficult to immediately understand the compound, even though this specification is taken into consideration. Therefore, the compound cannot be understood as a chemical too.

Such being the case, it is unavoidable to conclude that requirements of claims 1 to 4 are not stated in the description, claims or drawings to such an extent as ensuring effective International Searching, or that the description is considerably unclear.

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	NISHIBATA, Yoshihiko & ITAI, Akiko, "Automatic Creation of Drug Candidate Structures Based on Receptor Structure. Starting Point for Artificial Lead Generation", Tetrahedron, 1991, Vol.47, No.43, p.8985-p.8990	5~30, 32~34
Y	MARTIN, Yvonne C., "3D Database Searching in Drug Design", Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol.35, No.12, p.2145-p.2154	5~30, 32~34
A	WO, 96/40189, A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 19.12月.1996(19.12.96) & AU, 9660466, A1	5~8
A	YAO, Shao et al., "Uncoiling c-Jun coiled coils: inhibitory effects of truncated Fos peptides on Jun dimerization and DNA binding in vitro", Biopolymers, 1998, Vol.47, No.4, p.277-p.283	5~8, 29, 30, 32~34
A	EP, 150166, A1 (PHARMACIA AB) 31.7月.1985(31.07.85) & WO, 85/3287, A1 & AU, 574129, B & JP, 61-500915, A & US, 4695648, A	9~11, 16~21, 28
X	CUSHMAN, Mark et al., "New Alkenyldiarylmethanes with Enhanced Potencies as Anti-HIV Agents Which Act as	16
Y	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol.41, No.12, p.2076-p.2089	5~30, 32~34
X	NEAMATI, Nouri et al., "Deposides and Depsidones as Inhibitors of HIV-1 Integrase: Discovery of Novel Inhibitors	16
Y	through 3D Database Searching", Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.6, p.942-p.951	5~30, 32~34
X	CUSHMAN, Mark et al., "Inhibition of HIV-1 integration protein by aurintricarboxylic acid monomers, monomer	16
A	analogs, and polymer fractions", Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, Vol.185, No.1, p.85-p.90 特に p.86 Scheme 7	17
X	EP, 639573, A1 (Hoechst Aktiengesellschaft) 22.2月.1995(22.02.95) 特に第29頁 Beispiel I/6 & DE, 4326005, A1 & DE, 4414316, A1	24

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C69/73, 69/767, 205/49, 229/00, 233/01, 251/32, 255/49, 311/02, 317/00, 321/24, C07K7/06,
C07D207/08, 207/10, 207/32, 209/18, 209/42, 213/30, 213/64, 235/26, 241/08, 277/60, 401/14,
A61K31/18, 31/216, 31/277, 31/40, 31/415, 31/428, 31/44, 31/495, 38/08, A61P19/02, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C69/73, 69/767, 205/49, 229/00, 233/01, 251/32, 255/49, 311/02, 317/00, 321/24, C07K7/06,
C07D207/08, 207/10, 207/32, 209/18, 209/42, 213/30, 213/64, 235/26, 241/08, 277/60, 401/14,
A61K31/18, 31/216, 31/277, 31/40, 31/415, 31/428, 31/44, 31/495, 38/08, A61P19/02, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)
BIOSIS (STN)、MEDLINE (STN)、WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 10-130201, A (エーザイ株式会社、メルシャン株式会社) 19. 5月. 1998 (19. 05. 98) (ファミリーなし)	5~30, 32~34
A	J P, 10-36272, A (富山化学工業株式会社) 10. 2月. 1998 (10. 02. 98) (ファミリーなし)	5~30, 32~34
Y	GLOVER, J. N. Mark & HARRISON, Stephen C., "Crystal structure of the heterodimeric bZIP transcription factor c-Fos-c-Jun bound to DNA", Nature, 1995, Vol. 373, No. 6511, p. 257-p. 261	5~30, 32~34

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 01. 00

国際調査報告の発送日

08.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎



4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06166

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& AU, 9660466, A1	
A	YAO, Shao et al., "Uncoiling c-Jun coiled coils: inhibitory effects of truncated Fos peptides on Jun dimerization and DNA binding in vitro", Biopolymers, 1998, Vol.47, No.4, p.277-p.283	5-8, 29, 30, 32-34
A	EP, 150166, A1 (PHARMACIA AB), 31 July, 1985 (31.07.85) & WO, 85/3287, A1 & AU, 574129, B & JP, 61-500915, A & US, 4695648, A	9-11, 16-21, 28
X	CUSHMAN, Mark et al., "New Alkenyldiarylmethanes with Enhanced Potencies as Anti-HIV Agents Which Act as	16
Y	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol.41, No.12, p.2076-p.2089	5-30, 32-34
X	NEAMATI, Nouri et al., "Deposides and Depsidones as Inhibitors of HIV-1 Integrase: Discovery of Novel	16
Y	Inhibitors through 3D Database Searching", Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.6, p.942-p.951	5-30, 32-34
X	CUSHMAN, Mark et al., "Inhibition of HIV-1 integration protein by aurintricarboxylic acid monomers, monomer	16
A	analogs, and polymer fractions", Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, Vol.185, No.1, p.85-p.90; especially, p.86 Scheme 7	17
X	EP, 639573, A1 (Hoechst Aktiengesellschaft), 22 February, 1995 (22.02.95), especially, page 29, Beispiel I/6 & DE, 4326005, A1 & DE, 4414316, A1	24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C69/73, 69/767, 205/49, 229/00, 233/01, 251/32, 255/49, 311/02, 317/00, 321/24, C07K7/06, C07D207/08, 207/10, 207/32, 209/18, 209/42, 213/30, 213/64, 235/26, 241/08, 277/60, 401/14, A61K31/18, 31/216, 31/277, 31/40, 31/415, 31/428, 31/44, 31/495, 38/08, A61P19/02, 37/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C69/73, 69/767, 205/49, 229/00, 233/01, 251/32, 255/49, 311/02, 317/00, 321/24, C07K7/06, C07D207/08, 207/10, 207/32, 209/18, 209/42, 213/30, 213/64, 235/26, 241/08, 277/60, 401/14, A61K31/18, 31/216, 31/277, 31/40, 31/415, 31/428, 31/44, 31/495, 38/08, A61P19/02, 37/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)
BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-130201, A (EISAI CO., LTD., Mercian Corporation), 19 May, 1998 (19.05.98) (Family: none)	5-30, 32-34
A	JP, 10-36272, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 10 February, 1998 (10.02.98) (Family: none)	5-30, 32-34
Y	GLOVER, J. N. Mark & HARRISON, Stephen C., "Crystal structure of the heterodimeric bZIP transcription factor c-Fos-c-Jun bound to DNA", Nature, 1995, Vol.373, No.6511, p.257-p.261	5-30, 32-34
Y	NISHIBATA, Yoshihiko & ITAI, Akiko, "Automatic Creation of Drug Candidate Structures Based on Receptor Structure. Starting Point for Artificial Lead Generation", Tetrahedron, 1991, Vol.47, No.43, p.8985-p.8990	5-30, 32-34
Y	MARTIN, Yvonne C., "3D Database Searching in Drug Design", Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol.35, No.12, p.2145-p.2154	5-30, 32-34
A	WO, 96/40189, A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 19 December, 1996 (19.12.96)	5-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
25 January, 2000 (25.01.00)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2000 (08.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

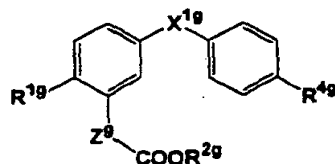
Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ある請求の範囲 26 に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

28. 一般式



「式中、 R^{1*} および R^{4*} は、同一または異なって保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基を； X^{1*} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^* は、 $-(CH_2)n^*-$ (n^* は、1 または 2 を意味する。) を； R^{2*} は、水素原子またはカルボキシル保護基を意味する。」で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

29. 請求の範囲 5～28 に記載の化合物が、AP-1 とその認識配列の結合を拮抗的に阻害する作用を有する化合物である請求の範囲 5～28 に記載の化合物またはその塩。

30. 請求の範囲 1 のファーマコフォーに適合する化合物が、請求の範囲 5～28 のいずれかの項に記載のペプチドまたはベンゼン誘導体である請求の範囲 1 に記載の化合物またはその塩。

31. 請求の範囲 1～30 のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を投与する AP-1 の阻害方法。

32. 請求の範囲 1～30 のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を含有する AP-1 の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤。

33. 請求の範囲 1～30 のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を含有する自己免疫疾患の予防・治療剤。

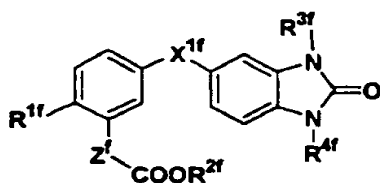
34. 請求の範囲 1～30 のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を含有する AP-1 阻害剤。

れていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1e} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^e は、 $-(CH_2)^{n^e}-$ （ n^e は、0、1または2を意味する）または $-CH=CH-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

25. R^{0e} が、水素原子またはハロゲン原子； R^{1e} が、置換されていてもよいアルキル基； R^{3e} および R^{4e} が、置換されていてもよいアルコキシ基； X^{1e} が、 $-C(O)-$ ； Z^e が、結合手である請求の範囲24に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

26. 一般式



「式中、 R^{1f} は、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2f} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3f} および R^{4f} は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールもしくはアルアルキル基を； X^{1f} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^f は、 $-(CH_2)^{n^f}-$ （ n^f は、1または2を意味する）または $-CH=CH-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

27. R^{1f} が、置換されていてもよいアルコキシ基； R^{3f} および R^{4f} は、置換されていてもよいアルキル基； X^{1f} が、 $-C(O)-$ ； Z^f が、 $-CH_2-$ で

15T

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 06 OCT 2000

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 TOK-8	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/06166	国際出願日 (日.月.年) 05.11.99	優先日 (日.月.年) 05.11.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07C69/73, 69/767, 205/49, 229/00, 233/01, 251/32, 255/49, 311/02, 317/00, 321/24, C07K7/06, C07D207/08, 207/10, 207/32, 209/18, 209/42, 213/30, 213/64, 235/26, 241/08, 277/60, 401/14,		
出願人 (氏名又は名称) 富山化学工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。

☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 6 ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎II ☐ 優先権III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成IV ☐ 発明の単一性の欠如V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明VI ☐ ある種の引用文献VII ☐ 国際出願の不備VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 31.05.00	国際予備審査報告を作成した日 22.09.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 藤森 知郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 9357

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-234 ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1-15, 17-23, 25-34 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 16, 24 項、 18.09.00 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次にに関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-4, 31

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 31 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲31は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に関するものであるから、PCT34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際出願について国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-4 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

別紙（補充欄）参照。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-4, 31 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査を行うことができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT第35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	5-30, 32-34	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	5-30, 32-34	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	5-30, 32-34	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1: GLOVER, J. N. Mark & HARRISON, Stephen C., "Crystal structure of the heterodimeric bZIP transcription factor c-Fos-c-Jun bound to DNA", Nature, 1995, Vol. 373, No. 6511, p. 257-p. 261

文献2: NISHIBATA, Yoshihiko & ITAI, Akiko, "Automatic Creation of Drug Candidate Structures Based on Receptor Structure. Starting Point for Artificial Lead Generation", Tetrahedron, 1991, Vol. 47, No. 43, p. 8985-p. 8990

文献3: MARTIN, Yvonne C., "3D Database Searching in Drug Design", Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35, No. 12, p. 2145-p. 2154

文献4: CUSHMAN, Mark et al., "New Alkenyldiarylmethanes with Enhanced Potencies as Anti-HIV Agents Which Act as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol. 41, No. 12, p. 2076-p. 2089

文献5: NEAMATI, Nouri et al., "Deposides and Depsidones as Inhibitors of HIV-1 Integrase: Discovery of Novel Inhibitors through 3D Database Searching", Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol. 40, No. 6, p. 942-p. 951

請求の範囲5～30, 32～34は、国際調査報告で引用された上記文献1と文献2～5とにより進歩性を有しない。

転写因子AP-1の立体構造は、上記文献1に記載されているように公知であり、文献2～5に記載されているように立体構造に基づいて阻害剤等を設計する手法も知られている。また、立体構造に基づく阻害剤等の設計の際に、ファーマコフォーモデルを用いることは当業者が通常行うことである。

したがって、AP-1の立体構造に基づいて、AP-1に対して阻害活性を有する化合物、およびAP-1が関与する疾病の予防・治療剤を得ることは当業者が容易に想到し得たと認められる。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

表紙 国際特許分類 (IPC) の続き

Int. Cl⁷ A61K31/18, 31/216, 31/277, 31/40, 31/415, 31/428, 31/44, 31/495, 38/08, A61P19/02, 37/06, 43/00第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の
不作成 1. 理由の続き

請求の範囲1の化合物は、

- (1) ファーマコフォーを構成する5つの原子のうち、水素結合受容基中の水素結合受容原子に対応する原子1つと、1つの水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子もしくは水素結合受容基中の水素結合受容原子および3つの疎水性基を構成する任意の炭素原子から選択される2つ以上の原子に対応する原子2つ以上を有すること、

および

- (2) その化合物が最適化された立体構造において、上記化合物の有する原子が特定の原子間距離を有すること、
の二つの要件のみで特定されている。

しかしながら、請求の範囲1には、上記(1)において水素結合受容基中の水素結合受容原子に対応する原子および水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子が具体的にどの元素であるか記載されておらず、水素結合受容基、水素結合供与基および疎水性基が具体的にどのような化学構造を有するものであるのかも特定されていない。また、これらの原子に対応する原子が具体的にどの元素を意図しているのか、その対応関係も明確でない。さらに、上記(2)の条件だけからは、具体的にどのような化合物群がかかる要件を満たすものであるのかも把握できない。

すなわち、実在する化合物は化学構造式等によって表現される化学構造を有しており、ある化合物を仮定すれば、その化学構造に基づいて、最適化された立体構造において、化合物を構成する原子が互いにどのような原子間距離にあるかを計算することも可能であるとは認められる。しかしながら、化合物を構成する一部の、しかも元素の特定が不明確な原子同士の原子間距離だけから直ちに、その条件を満足する化合物が具体的にどのような化合物であるのかを把握することは極めて困難ないし不可能である。

しかも、本出願の明細書を参照しても、そこに例示されている以外の化合物として、具体的にどのような化合物が、上記(1)および(2)の要件を満たすものであるのかを把握するに足る原理や理論的背景も記載されていない。

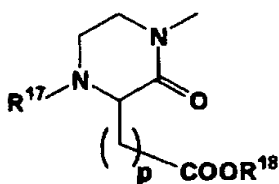
したがって、請求の範囲1の化合物を化学物質として把握することができない。

また、請求の範囲2は、ファーマコフォーを構成する原子の原子間距離がより狭い範囲に特定されているにすぎず、同様に化合物を化学物質として把握することができない。

請求の範囲3は、ファーマコフォーを構成する原子が選択的に記載されているが、この原子に対応する原子としてどの元素を意図しているのか、その対応関係が明確でなく、また、互いの原子間の関係も請求の範囲1と同じであるから、同様に化合物を化学物質として把握することができない。

請求の範囲4は、化合物がA P - 1とその認識配列の結合を拮抗的に阻害する作用を有することが特定されているが、作用を特定しても、具体的な化学構造が明確になるわけではなく、具体的な化合物を把握することは依然として困難であるから、同様に化合物を化学物質として把握することができない。

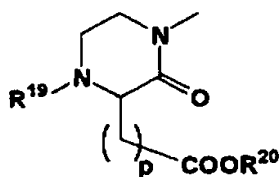
よって、請求の範囲1～4は、国際予備審査をすることができる程度に、明細書、請求の範囲もしくは図面に必要な事項が記載されておらず、またはその記載が著しく不明確である、と認めざるを得ない。



- 「式中、 R^{17} は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルホニルもしくは複素環式基を； R^{18} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； p は、0、1または2を表す。」で表される基を表す。」

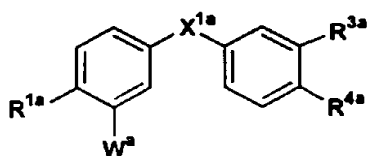
で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

15. R^{15} および R^{16} が、同一または異なってアルコキシ基；B環が、式



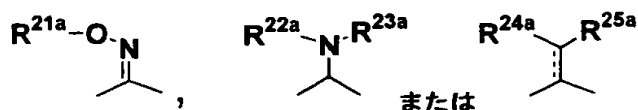
- 10 「式中、 R^{19} は、アシル基； R^{20} は、カルボキシル保護基； p は、0、1または2を表す。」である請求の範囲14に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

16. (補正後) 一般式



- 「式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{3a} および R^{4a} は、同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニ

トロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1a} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、式



- 10 「式中、 R^{21a} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシルまたは複素環式-低級アルキル基を； R^{22a} および R^{23a} は、同一または異なって水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、カルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたは複素環式基を； R^{24a} および R^{25a} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を；一方が破線になった二重線は、単結合または二重結合を意味する。」を； W^a は、 $-Z^a-COR^{26a}$ 、 $-Z^a-COOR^{2a}$ 、 $-O-CH_2COOR^{2a}$ または $-O-CH_2CH_2COOR^{2a}$
- 20
- 25

「式中、 Z^a は、 $-(CH_2)_{n^a}-$ (n^a は、1、2または3を意味する。)、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2CH=CH-$ を； R^{2a} は、水

アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を： R^{2d} は、水素原子またはカルボキシ

5 ル保護基を： R^{3d} は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールもしくはアルアルキル基を： R^{4d} は、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノもしくはアリールスル

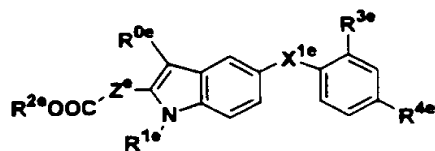
10 ホニルアミノ基を： X^{1d} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を： Z^d は、 $-(CH_2)_{n^d}-$ (n^d は、0、1または2を意味する) または $-CH=CH-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

23. R^{1d} が、置換されていてもよいアルコキシ基： R^{3d} が、置換されてい

15 てもよいアルキル基： R^{4d} が、置換されていてもよいアシル基： X^{1d} が、 $-C(O)-$ ： Z^d が、 $-(CH_2)_2-$ である請求の範囲22に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

24. (補正後) 一般式



20 「式中、 R^{0e} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニルアミノ

もしくはアリールスルホニルアミノ基を： R^{1e} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコ

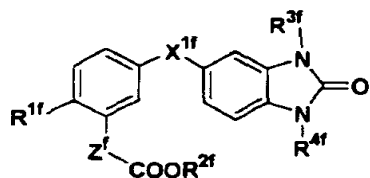
25 シカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルスルホニル基を： R^{2e} は、水素原子またはカルボキシル保護基を： R^{3e} および R^{4e} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護さ

- れていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を、(ただし、 R^{3e} および
- 5 R^{4e} は同時に水素原子ではない)： X^{1e} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^e は、 $-(CH_2)_n-$ (n は、0、1または2を意味する)または $-CH=CH-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

25. R^{0e} が、水素原子またはハロゲン原子； R^{1e} が、置換されていてもよいアルキル基； R^{3e} および R^{4e} が、置換されていてもよいアルコキシ基； X^{1e} が、 $-C(O)-$ ； Z^e が、結合手である請求の範囲24に記載のベンゼン誘導体またはその塩：

26. 一般式



- 15 「式中、 R^{1f} は、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2f} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3f} および R^{4f} は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールもしくはアルアルキル基を； X^{1f} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^f は、 $-(CH_2)_n-$ (n は、1または2を意味する)または $-CH=CH-$ を意味する。」

- 25 で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

27. R^{1f} が、置換されていてもよいアルコキシ基； R^{3f} および R^{4f} は、置

249/1

換されていてもよいアルキル基：X^{1'}が、 $-\text{C}(\text{O})-$ ；Z^{1'}が、 $-\text{CH}_2-$ で

明細書

発明の名称

新規化合物およびその医薬用途

技術分野

5 本発明は、転写因子 A P - 1 の活性阻害作用を有する化合物またはその塩、それらを含む A P - 1 の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤、A P - 1 活性の阻害剤および A P - 1 活性の阻害方法に関する。

背景技術

10 遺伝子の本体である D N A は、様々な因子により調節を受けており、遺伝子情報の発現が制御されている。すなわち、D N A から m R N A への転写は、その遺伝子上の数個から数十個の塩基配列を認識し、結合する複数の D N A 結合タンパク質により制御・調節されている。このような D N A 結合タンパク質の一つとして知られている A P - 1 は、細胞の増殖の制御に関わる重要な転写因子として同定された(バイオケミカ・バイオフィジカ・アクタ (Biochem. Biophys. Acta.)、
15 第 1072 巻、第 129～157 頁、1991 年)。その後の研究により、A P - 1 は、多くの遺伝子の発現誘導および生体现象の制御調節に広く関与することが明らかとなってきた。

20 A P - 1 は、遺伝子上の A P - 1 結合配列 (5' - T G A G T C A - 3') に結合して、転写因子としての機能を発揮する。このような配列を遺伝子上に有するものとしては、コラゲナーゼ、ストロメリシン、メタロチオネイン、インターロイキン-2 などのタンパク質 ; S V 4 0、ポリオーマウイルスなどのウイルスが知られている(セル (Cell)、第 49 巻、第 729～739 頁、1987 年)。

25 従来、多くの疾患治療薬としてその病態に関与する酵素や受容体などのタンパク質の機能を制御する治療薬の開発が行われてきた。しかし、細胞内や細胞膜上に存在する機能分子の量的異常が原因である疾患においては、その機能分子の活性を制することよりも、機能分子の遺伝子の転写量を制御し、発現量を正常化することが、真の意味での治療と考えられる。

 これら機能性タンパク質の遺伝子発現およびそのタンパク質の産生は、複数の転写因子により調節されている。そして、その多くの遺伝子のプロモーター領域

には、共通して転写因子 A P - 1 の結合配列が存在することから、A P - 1 活性を制御することで種々疾患の有効な治療が期待される。

これまでに、グルココルチコイド（セル（Cell）、第 62 巻、第 1189～1204 頁、1990 年）とレチノイド誘導体（ネイチャー（Nature）、第 372 巻、第 107～111 頁、
5 1994 年）が A P - 1 の活性を抑制することが知られている。これらの物質は、それぞれの受容体と複合体を形成し、これが A P - 1 と会合することにより A P - 1 の遺伝子への結合を抑制していることがその作用機構であろうと考えられている。

種々の疾患治療薬として使用されるステロイド剤は、グルココルチコイド受容
10 体を介して遺伝子の発現段階で調節作用を示すことが知られており、実際、転写因子 A P - 1 の活性を阻害し、サイトカインやその他のタンパク質産生を抑制することが報告されている（セル（Cell）、第 62 巻、第 1189～1204 頁、1990 年）。その一方、ホルモン作用や副作用の点から使用が制限されており、過剰に投与した場合や長期投与などでの副作用が問題になっている。

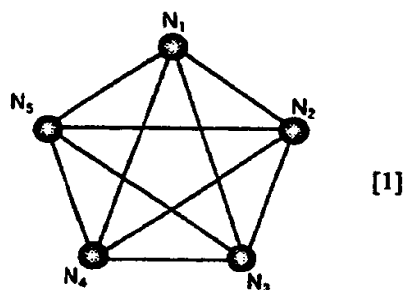
15 一方、近年、生理学的に重要な役割を有する受容体、酵素などのタンパク質や核酸などの生体高分子の立体構造から、合理的薬物設計により新規な薬物を見出す手法が一般化している（新生化学実験講座第 1 3 巻、第 291～337 頁、東京化学同人、1993 年）。

この手法を適用するためには、薬物の標的となる生体高分子の立体構造が不可欠であるが、転写因子 A P - 1 とその結合配列の複合体の立体構造は、X 線結晶
20 解析により明らかにされている（ネイチャー（Nature）、第 373 巻、257～261 頁、1995 年）。

それ故、A P - 1 の活性の阻害作用を発揮し、A P - 1 阻害作用に基づき、多種多様な遺伝子の過剰発現を抑制し、かつ、副作用の少ない A P - 1 の過剰発現
25 が関与する疾患の予防・治療剤の開発が望まれていた。

発明の開示

このような状況下において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、次の式

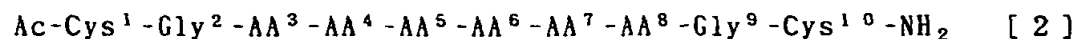


「式中、 N_1 は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_3 は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_2 、 N_4 および N_5 は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」

- 5 で表され、かつ、 N_1 および N_2 の距離が5オングストローム以上、12オングストローム以下であり、 N_1 および N_3 の距離が9オングストローム以上、15オングストローム以下であり、 N_1 および N_4 の距離が3オングストローム以上、13オングストローム以下であり、 N_1 および N_5 の距離が8オングストローム以上、16オングストローム以下であり、 N_2 および N_3 の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 N_2 および N_4 の距離が6オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 N_2 および N_5 の距離が9オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 N_3 および N_4 の距離が4オングストローム以上、11オングストローム以下であり、 N_3 および N_5 の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 N_4 および N_5 の距離が4
15 オングストローム以上、9オングストローム以下であるファーマコフォー

(pharmacophore)を構成する N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 の原子のうち、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる2つ以上の原子
20 間の距離がファーマコフォーの原子間の距離にある化合物またはその塩が、転写因子AP-1の阻害作用を有し、AP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤として有用であることを見出した。また、上記したファーマコフォーに適合し、転写因子AP-1の阻害作用を有し、AP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤として有用である具体的な化合物としては、

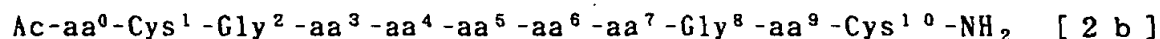
25 アミノ酸配列式、



「式中、Acは、アセチル基を；AA³は、極性アミノ酸残基を；AA⁴、AA⁶およびAA⁷は、疎水性アミノ酸残基を；AA⁵は、側鎖にカルボキシル基またはヒドロキシル基を有するアミノ酸残基を；AA⁸は、任意のアミノ酸残基を表す。」

5 で表され、1番目と10番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有する10残基のペプチドまたはその塩、

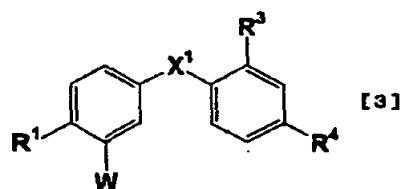
アミノ酸配列式



10 「式中、Acは、アセチル基を；aa⁰は、任意のアミノ酸残基または結合手を；aa³は、極性アミノ酸残基を；aa⁴、aa⁵およびaa⁷は、疎水性アミノ酸残基を；aa⁶は、任意のアミノ酸残基；aa⁹は、側鎖にカルボキシル基またはヒドロキシル基を有するアミノ酸残基を表す。」

15 で表され、aa⁰が結合手の場合、1番目と10番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有し、aa⁰が任意のアミノ酸残基の場合、2番目と11番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有する10または11残基のペプチドまたはその塩、

一般式

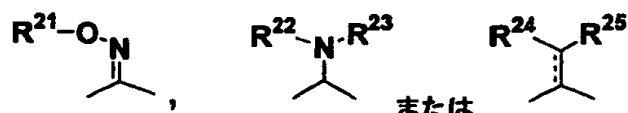


20 「式中、R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリー

25 ルスルホニルアミノもしくは複素環式基を；R³は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロ

キシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基、カルバモイル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^4 は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を；

X^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、式

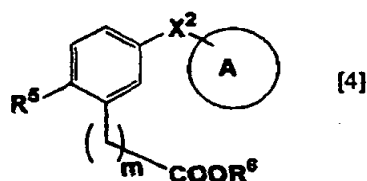


「式中、 R^{21} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシルまたは複素環式—低級アルキル基を； R^{22} および R^{23} は、同一または異なって水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、カルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたは複素環式基を； R^{24} および R^{25} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリー

ルスルホニルアミノもしくは複素環式基を；一方が破線になった二重線は、単結合または二重結合を意味する。」を；Wは、 $-Z-COR^{26}$ 、 $-Z-COOR^2$ 、 $-O-CH_2COOR^2$ または $-O-CH_2CH_2COOR^2$ 、

「式中、Zは、 $-(CH_2)_n-$ (nは、0、1、2または3を意味する。)、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2CH=CH-$ を； R^2 は、水素原子またはカルボキシ保護基を； R^{26} は、 $-NHR^{27}$ または $-NHSO_2R^2$ (R^{27} および R^{28} は、各々、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはアルアルキル基を意味する。) を意味する。」を意味する。」

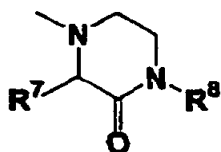
10 で表されるベンゼン誘導体またはその塩、
一般式



「式中、 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシシル基、保護されていてもよいヒドロキシシル基、保護されて

15 いてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは

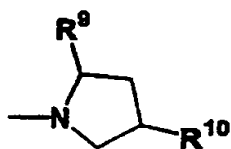
20 複素環式基を； R^6 は、水素原子またはカルボキシシル保護基を； X^2 は、 $-C(O)-$ を；mは、0、1または2を；A環は、式



「式中、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシシル基、保護されていてもよいヒドロキシシル基、保護されて

- いてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^9 は、水素原子、保護されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を表す。」

で表される基または式

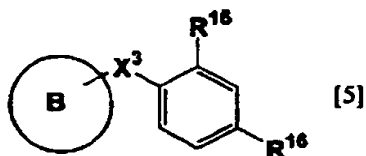


- 「式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルカノイルオキシ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を表す。」

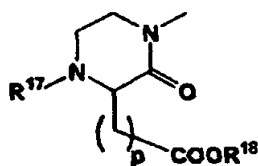
で表される基を表す。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩、

一般式



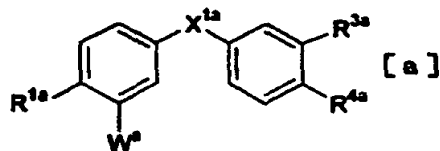
「式中、 R^{15} および R^{16} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^3 は、 $-C(O)-$ を；B 環は、式



「式中、 R^{17} は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルホニルもしくは複素環式基を； R^{18} は、水素原子またはカルボキシ基保護基を；p は、0、1 または 2 を表す。」で表される基を表す。」

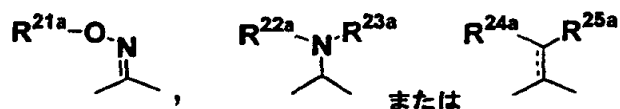
で表されるベンゼン誘導体またはその塩、

一般式



「式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複

素環式基を； R^{3a} および R^{4a} は、同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1a} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、式



10

「式中、 R^{21a} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシルまたは複素環式—低級アルキル基を； R^{22a} および R^{23a} は、同一または異なって水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、カルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたは複素環式基を； R^{24a} および R^{25a} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を；一方が破線になった二重線は、単結合または二重結合を意味する。」を； W^a は、 $-Z^a-COR^{26a}$ 、 $-Z^a-COOR^{2a}$ 、 $-O-CH_2COOR^{2a}$ または $-O-CH_2CH_2COOR^{2a}$

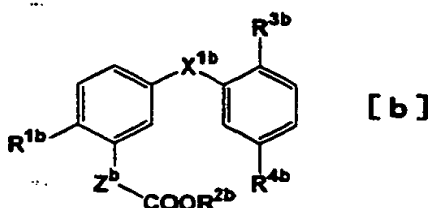
25

「式中、 Z^a は、 $-(CH_2)n^a-$ (n^a は、0、1、2または3を意味する。)、

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ を； R^{2a} は、水素原子またはカルボキシ保護基を； R^{26a} は、 $-\text{NHR}^{27a}$ または $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{28a}$ （ R^{27a} および R^{28a} は、各々、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはアルアルキル基を意味する。）を意味する。」を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩、

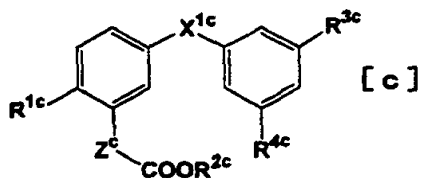
一般式



「式中、 R^{1b} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2b} は、水素原子またはカルボキシ保護基を； R^{3b} および R^{4b} は、同一または異なってシアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1b} は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{CH}_2-$ を； Z^b は、 $-(\text{CH}_2)_{n^b}-$ （ n^b は、0、1または2を意味する）または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩、

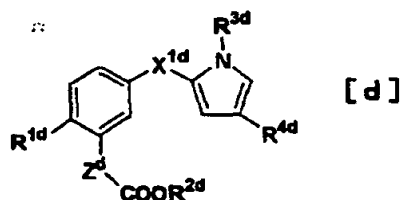
一般式



「式中、 R^{1c} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2c} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3c} および R^{4c} は、同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1c} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^c は、 $-(CH_2)_{n^c}-$ （ n^c は、0、1または2を意味する）または $-CH=CH-$ を意味する。」

20 で表されるベンゼン誘導体またはその塩、

一般式



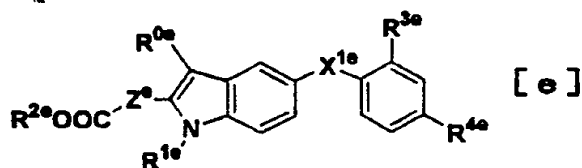
「式中、 R^{1d} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよい

ヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリー

5 ルスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2d} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3d} は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールもしくはアルアルキル基を； R^{4d} は、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリー

10 ル、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノもしくはアリールスルホニルアミノ基を； X^{1d} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^d は、 $-(CH_2)_{n^d}-$ (n^d は、0、1または2を意味する) または $-CH=CH-$ を意味する。」

15 で表されるベンゼン誘導体またはその塩、
一般式



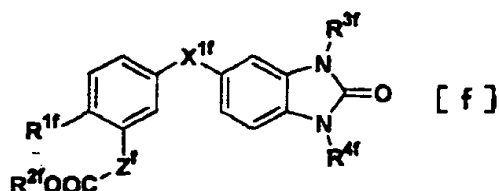
「式中、 R^{0e} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニルアミノ

20 もしくはアリールスルホニルアミノ基を； R^{1e} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアルキルスルホニル基を； R^{2e} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3e} および R^{4e} は、同一または異

25 なって水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリール

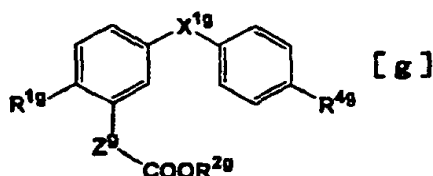
オキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1e} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^e は、 $-(CH_2)_{n^e}-$ （ n^e は、0、1または2を意味する）または $-CH=CH-$ を意味する。」

- 5 で表されるベンゼン誘導体またはその塩、
一般式



- 「式中、 R^{1f} は、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2f} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3f} および R^{4f} は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールもしくはアルアルキル基を； X^{1f} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^f は、 $-(CH_2)_{n^f}-$ （ n^f は、1または2を意味する）または $-CH=CH-$ を意味する。」
- 10
- 15

で表されるベンゼン誘導体またはその塩、
一般式



20

「式中、 R^{1g} および R^{4g} は、同一または異なって保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基を； X^{1g} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^g は、 $-(CH_2)_{n^g}-$ （ n^g は、1または2

を意味する。)を； R^{2*} は、水素原子またはカルボキシル保護基を意味する。」
で表されるベンゼン誘導体またはその塩並びにそれらを含む剤が、転写因子
AP-1の阻害作用を有し、AP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤
として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

- 5 本発明者らは、まず、転写因子AP-1のDNA結合部位を含む部分構造とそ
の結合配列（5' - T G A G T C A - 3' を含むオリゴヌクレオチド）の複合体
の立体構造（ネイチャー（Nature）第373巻、257～261頁、1995年）から、分子
設計ソフト：シビル（SYBYL：米国トライポス（TRIPOS）社）を使用
して複合体中のAP-1の立体構造のみを取り出し、これを基にAP-1と結合
10 し、AP-1結合配列に拮抗する化合物について探索を行った。その結果、ペプ
チド

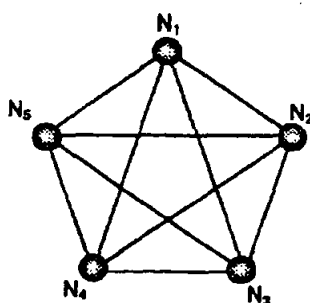


がAP-1と結合し、AP-1結合配列に拮抗する作用を有することを見出した。

- つぎに、シビルを使用し、ペプチド[2a]とAP-1のDNA結合部位を含
15 む部分構造との複合体の立体構造を作成し、その立体構造を初期構造とした分子
動力学計算プログラム：アンバー（AMBER：英国オックスフォード・モレキ
ュラー社（Oxford Molecular））を使用した分子動力学シミュレーション（タンパ
ク質工学の物理・化学的基礎、共立出版、第192頁、1991年）を実施し、水中に
おけるAP-1と環状ペプチド[2a]の複合体の複数の立体構造を得た。

- 20 一方、ペプチド[2a]の核磁気共鳴（NMR）スペクトル測定を実施し、そ
の結果を構造解析ソフト：エクスプロア（X-PLOR：米国MSI社）で処
理し、複数の水中におけるペプチド[2a]の立体構造を実験的に得た。（新生化
学実験講座I、タンパク質III、第139～147頁、1990年（東京化学同人））

- これらの実験的に得られた立体構造と、分子動力学シミュレーションから得ら
25 れた複合体中の環状ペプチド[2a]の立体構造を比較した結果、実験的に得ら
れた立体構造のうち11個と、分子動力学シミュレーションから得られた立体構造
のうち14個がGln-Leu-Asp-Leu-Alaの部分立体構造に高い共通性を有すること
を見出し、式

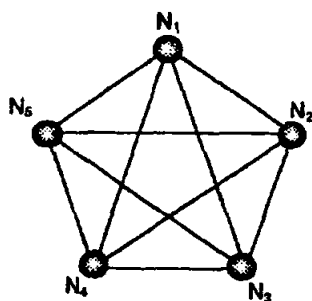


「式中、 N_1 は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_3 は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_2 、 N_4 および N_5 は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す」

5 で表される N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 の5原子が、AP-1と結合し、AP-1結合配列に拮抗する作用発現に必要なファーマコフォー（創薬化学、化学同人、第11～13頁、1995年）を構成することを特定した。

さらに、これらの計25個の立体構造におけるAP-1と結合し、AP-1結合配列に拮抗する作用発現に必要なファーマコフォーを構成する N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 のそれぞれから選ばれる5原子間の距離を測定した。すなわち、 N_1 としては、アミド基の窒素原子または酸素原子を、 N_2 としては、イソブチル基の4つの炭素原子を、 N_3 としては、カルボキシル基の2つの酸素原子を、 N_4 としては、イソブチル基の4つの炭素原子を、 N_5 としては、メチル基の炭素原子をそれぞれ考慮し、可能な5原子の組み合わせ全てについて距離を測定した結果、式

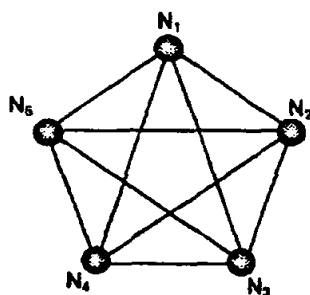
15 果、式



「式中、 N_1 は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_3 は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_2 、 N_4 および N_5 は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」

で表され、かつ、 N_1 および N_2 の距離が 5 オングストローム以上、12 オングストローム以下であり、 N_1 および N_3 の距離が 9 オングストローム以上、15 オングストローム以下であり、 N_1 および N_4 の距離が 3 オングストローム以上、13 オングストローム以下であり、 N_1 および N_5 の距離が 8 オングストローム以上、16 オングストローム以下であり、 N_2 および N_3 の距離が 3 オングストローム以上、10 オングストローム以下であり、 N_2 および N_4 の距離が 6 オングストローム以上、14 オングストローム以下であり、 N_2 および N_5 の距離が 9 オングストローム以上、14 オングストローム以下であり、 N_3 および N_4 の距離が 4 オングストローム以上、11 オングストローム以下であり、 N_3 および N_5 の距離が 3 オングストローム以上、10 オングストローム以下であり、 N_4 および N_5 の距離が 4 オングストローム以上、9 オングストローム以下であることが A P - 1 と結合し、A P - 1 結合配列に拮抗する作用発現に必要であることを見出し、ファーマコフォーモデルを完成した。

更に、このファーマコフォーモデルに適合する化合物を鋭意探索した結果、A P - 1 と結合し、A P - 1 結合配列に拮抗する作用を有する非ペプチド性化合物を見出すに至り、式



「式中、 N_1 は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_3 は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_2 、 N_4 および N_5 は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」で表され、かつ、 N_1 および N_2 の距離が 5 オングストローム以上、12 オングストローム以下であり、 N_1 および N_3 の距離が 9 オングストローム以上、15 オングストローム以下であり、 N_1 および N_4 の距離が 3 オングストローム以上、13 オングストローム以下であり、 N_1 および N_5 の距離が 8 オングストローム以上、

16 オングストローム以下であり、 N_2 および N_3 の距離が3 オングストローム以上、10 オングストローム以下であり、 N_2 および N_4 の距離が6 オングストローム以上、14 オングストローム以下であり、 N_2 および N_5 の距離が9 オングストローム以上、14 オングストローム以下であり、 N_3 および N_4 の距離が4 オングストローム以上、11 オングストローム以下であり、 N_3 および N_5 の距離が3 オングストローム以上、10 オングストローム以下であり、 N_4 および N_5 の距離が4 オングストローム以上、9 オングストローム以下であるファーマコフォーを構成する N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 の原子のうち、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子間の距離がファーマコフォーの原子間の距離に一致する化合物またはその塩が、転写因子AP-1の活性を阻害することおよびAP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤として有用であることを見出した。

本発明化合物は、転写因子AP-1の結合活性を阻害する。すなわち、AP-1のDNA上のAP-1認識配列への結合を拮抗的に阻害することにより、AP-1が関与するDNAの転写を抑制する。これによりAP-1結合部位を有する遺伝子による当該遺伝子に対応するタンパク質の発現を減ずることが可能である。従って、本発明化合物は、コラゲナーゼ、ストロメリシンおよびゼラチナーゼなどの組織破壊性酵素；インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-3、インターロイキン-6、インターロイキン-8、 $TNF\alpha$ 、顆粒球マクロファージコロニー因子(GM-CSF)および単球走化性因子(MCP-1)などのサイトカイン類；インターロイキン-2受容体、免疫グロブリン、主要組織適合抗原系(MHC)クラスII、血管細胞接着因子(VCAM-1)および線維芽細胞成長因子(FGF)レセプターなどの細胞表面分子群；単球増殖因子、インシュリン関連増殖因子(IGF)および神経成長因子(NGF)などの増殖因子群；メタロチオネイン、コラーゲン、オステオカルシン、アミロイド前駆タンパクおよびアポリポタンパク-1などのタンパク質；並びにSV40およびポリオーマウイルスなどのウイルスの遺伝子発現を抑制することにより、こ

れらが関連する疾患を予防および治療することができる。

これらの遺伝子が関連する疾患としては、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、ベーチェット病、リウマチ熱、多発性筋炎、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群、活動性慢性肝炎および糸球体腎炎をはじめとする各種自己免疫疾患；変形性関節炎、痛風、アテローム硬化症、乾癬、アトピー性皮膚炎、肉芽腫を伴う肺疾患、各種脳炎などの炎症状態が基本になっている各種難治性疾患、間質性肺炎などの肉芽腫をともなう肺疾患；エンドトキシンショック；敗血症；炎症性大腸炎；糖尿病；急性骨髄芽球性白血病；脳脊髄炎；急性肝炎；慢性肝炎；薬物中毒性肝障害；アルコール性肝炎；ウイルス性肝炎；黄疸；肝硬変；肝不全；心房粘液腫；キャッスルマン症候群；多発性骨髄腫；癌；癌の転移；エイズ；てんかん；虚血性心疾患；血管内皮細胞増殖性疾患（動脈硬化症）；アルツハイマー病並びに虚血・神経細胞死などが挙げられ、これらの治療および予防に効果を示すことが期待される。

以下、本発明化合物について詳述する。

15 本明細書において、特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルキル基を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびイソペンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を；ハロゲノ低級アルキル基とは、たとえば、フルオロメチル、クロロメチル、ブromoメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチルおよびクロロプロピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲノ- C_{1-6} アルキル基を；低級アルコキシ低級アルキル基とは、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、メトキシエチルおよびエトキシエチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基を；ヒドロキシ低級アルキル基とは、たとえば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよびヒドロキシプロ

20

25

ピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基を；アミノ低級アルキル基とは、たとえば、アミノメチル、アミノエチルおよびアミノプロピルなどのアミノ- C_{1-6} アルキル基を；

5 アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{2-12} アルケニル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよびペンテニルなどの直鎖状および分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基を；アル低級アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアル C_{1-6} アルキル基を；

15 アリール基とは、たとえば、フェニル、トリルおよびナフチルなどの基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル、4-メチルベンジルおよびナフチルメチルなどのアル C_{1-12} アルキル基を；アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシおよびナフトキシなどの基を；アリールオキシカルボニル基とは、たとえば、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルなどの基を；

20 アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルコキシ基を；低級アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびイソペンチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルおよびペンチルオキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状

の C_{1-12} アルコキシカルボニル基を；低級アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびプロポキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を；

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基とは、たとえば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、*n*-プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルおよびエトキシカルボニルエチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル基を；低級アルコキシイミノ基とは、たとえば、メトキシイミノおよびエトキシイミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシイミノ基を；アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノおよびオクチルアミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のモノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、たとえば、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノメチル、メチルアミノプロピル、プロピルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルおよびジメチルアミノプロピルなどのモノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル基を；低級アルキリデン基とは、たとえば、メチレン、エチリデン、プロピリデンおよびイソプロピリデンなどの C_{1-6} アルキリデン基を；

アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチル、イソバレリルもしくはプロピオニルなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-12} アルカノイル基、ベンジルカルボニルなどのアルアルキルカルボニル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基を；アシルアミノ基とは、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノおよびブチリルアミノなどのような C_{1-6} アシルアミノ基を；アルカノイルオキシ基とは、アセチルオキシおよびプロピオニルオキシなどの C_{2-12} アルカノイルオキシ基を；

環状アミノ基とは、たとえば、飽和の環状アミノおよび不飽和の環状アミノ基のいずれでもよく、また当該環内にさらに1つまたはそれ以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの異種原子およびカルボニル炭素を含んでいてもよく、さらに単環であっても2～3環性であってもよく、さらに具体的には、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリン-1-イル、ピロール-1-イル、ジヒドロピリジン-1-イル、ピペリジノ、ジヒドロアゼピン-1-イルおよびペルヒドロアゼピン-1-イルなどの窒素原子1個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；イミダゾール-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、1,4-ジヒドロピラジン-1-イル、1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル、ペルヒドロピラジン-1-イルおよびホモピペラジン-1-イルなどの窒素原子2個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-1-イルおよびペルヒドロ-S-トリアジン-1-イルなどの窒素原子3個以上を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、モルホリノ、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、チオモルホリノ、ホモチオモルホリン-4-イルおよび1,2,4-チアジアゾリン-2-イルなどの窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～4個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；イソインドリン-2-イル、インドリン-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、プリン-7-イルおよびテトラヒドロキノリン-1-イルなどの飽和または不飽和の2～3環性の環状アミノ基；並びに5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル、2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-8-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-8-イル、2,8-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イルおよび7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イルなどのスピロ式または架橋式の飽和または不飽和の5～12員の環状アミノ基を；

アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、

イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオおよびイソペンチルチオなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルチオ基を；アルキルスルフィニル基とは、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニルおよびオクチルスルフィニルなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルスルフィニル基を；アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルスルホニル基を；アルキルスルホニルアミノ基とは、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、*n*-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、*sec*-ブチルスルホニルアミノ、*tert*-ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、イソペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ヘプチルスルホニルアミノおよびオクチルスルホニルアミノなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルスルホニルアミノ基を；アリールスルホニルアミノ基とは、たとえば、フェニルスルホニルアミノおよびナフチルスルホニルアミノなどのアリール-SO₂NH-基を；

複素環式-低級アルキル基とは、ピロリジニルメチル、ピペリジルメチル、ピペラジニルメチル、ピラゾリルメチル、テトラヒドロピリジルメチル、モルホリニルメチル、チオモルホリニルメチル、テトラヒドロキノリニルメチル、テトラ

ヒドロイソキノリニルメチル、キヌクリジニルメチル、テトラゾリルメチル、チア
 アジアゾリルメチル、ピラゾリジニルメチル、プリニルメチル、インダゾリルメ
 チル、2-チエニルメチル、2-フルフリルメチル、2-ピラニルメチル、1-
 イソベンゾフリルメチル、2-ピロリルメチル、1-イミダゾリルメチル、1-
 5 ピラゾリルメチル、3-イソチアゾリルメチル、3-イソキサゾリルメチル、2
 -ピリジルメチル、2-ピラジニルメチル、2-ピリミジニルメチル、2-ピリ
 ダジニルメチル、1-イソインドリルメチル、2-インドリルメチル、1-イソ
 キノリルメチル、2-キノリルメチル、1-フタラジニルメチル、2-ナフチリ
 ジニルメチル、2-キノキサリニルメチル、2-キナゾリニルメチル、3-シノ
 10 リニルメチル、2-オキサゾリルメチル、2-チアゾリルメチル、2-ベンゾ[b]
 フリルメチル、2-ベンゾ[b]チエニルメチル、2-ベンズ[d]イミダゾリ
 ルメチル、2-ベンズ[d]オキサゾリルメチルなどの複素環式-CH₂-基な
 どを意味する。

含窒素複素環式基とは、たとえば、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピ
 15 ペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピ
 リミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テト
 ラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、チアゾリ
 ル、テトラゾリル、チアアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリ
 ジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニルおよびインダゾリル基などの
 20 該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸
 素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架
 橋環の複素環式基を；複素環式基とは、上記した含窒素複素環式基並びにたとえ
 ば、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキ
 サゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾ
 25 リル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリニル、2,3-ジヒ
 ドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-ジヒドロ-4H
 -1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニ
 ル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、
 イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリ

ダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基をそれぞれ意味する。

- 5 カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、1,1-ジメチルプロピル、*n*-ブチルおよび *tert*-ブチルなどのアルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、*p*-ニトロベンジル、*p*-メトキシベンジルおよびビス(*p*-メトキシフェニル)
- 10 メチルなどのアルアルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、*p*-ニトロベンゾイルメチル、*p*-ブロモベンゾイルメチルおよび *p*-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシルーアルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲノーアルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどのアルキルシリル
- 15 アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシロキシアルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどのアルコキシ-アルキル基；ベンジルオキシメチル
- 20 などのアル-アルコキシ-アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどのアルキルチオ-アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどのアルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび *tert*-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。
- 25

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブロモエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、*o*-プロ

モベンジルオキシカルボニル、(モノー、ジー、トリ)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル-もしくはアリール-スルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジアルキルアミノ-アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアルアルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール-もしくはジアルアルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

ヒドロキシ基の保護基としては、通常のヒドロキシ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、

2, 2, 2-トリブロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2, 2, 2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどのアルキル基；アリルなどのアルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどのアルコキシアリル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル-およびアリールスルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アミノ酸残基とは、アミノ酸が水分子を失ってペプチド結合を形成し、タンパク質やペプチドに組み込まれた時の $-NHCH(R)CO-$ 部分（Rは、アミノ酸側鎖を示す。）を意味する。ここで、アミノ酸とは、特段に定義しない限りL-アミノ酸およびD-アミノ酸を意味し、たとえば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、メチオニン、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、プロリン、システイン、ホモシステイン、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、オルニチンおよび3, 4-ジヒドロキシ

フェニルアラニンなどの同一分子内にカルボキシル基およびアミノ基を有する化合物を意味する。また、アミノ酸およびアミノ酸残基は、IUPACおよびIUBの定める3文字表記を使用する。

極性アミノ酸とは、たとえば、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、
5 グルタミン酸、セリン、スレオニン、チロシン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、シトルリン、ホモシトルリン、ホモセリン、ヒドロキシプロリン、 β -ヒドロキシバリンおよびオルニチンなどのアミノ酸が挙げられる。

疎水性アミノ酸とは、たとえば、ロイシン、イソロイシン、バリン、アラニン、
グリシン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、ノルロ
10 イシン、ノルバリン、 γ -アミノ酪酸および β -シクロヘキシルアラニンなどのアミノ酸が挙げられる。

式1のファーマコフォーに適合する化合物、一般式[2]、[2b]、[3]、[4]、
[5]、[a]、[b]、[c]、[d]、[e]、[f]および[g]の化合物またはその
塩における化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基また
15 はヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオ
ロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン
20 酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、
トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-
メチルピペリジン、*N*-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシル
25 ルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、*N*-ベンジル- β -フェネチルアミンおよび
N,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。さらに、上記、塩の中で式1のファーマコフォーに適合する化合物、[2]、[2b]、[3]、[4]、[5]、[a]、[b]、[c]、[d]、[e]、
[f]および[g]の化合物の好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が

挙げられる。

水素結合供与基の供与性水素原子が結合した原子とは、1つ以上の水素原子が結合している置換されていてもよいアミノ、アンモニウム、アミド、チオアミド、ウレイド、イソウレイド、アミジノ、グアニジノ、チオウレイド、ヒドラジノもしくはヒドラゾノ基の窒素原子、水素原子が結合しているエテニル基の炭素原子、水素原子が結合しているイミノ基の窒素原子、ヒドロキシル基の酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合している窒素原子などが挙げられる。

水素結合受容基中の水素結合受容原子とは、非共有電子対を有する原子であればよく、たとえば、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホン基の酸素原子、スルホニル基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、カルボキシル基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、ヒドロキシル基の酸素原子、エステル基の酸素原子、置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合していない窒素原子、スルホンアミド基の窒素原子またはアシルスルホンアミド基の窒素原子などが挙げられる。

疎水性基を構成する任意の炭素原子とは、アルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子、アリール基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子などが挙げられ、好ましくは、分枝鎖状のアルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子が挙げられる。

最適化された構造とは、たとえば、シビル(SYBYL; 米国トライポス(TRIPOS)社)などの計算化学プログラムにより、通常の構造最適化計算(計算化学入門、講談社、第55頁、1994年)で求められるエネルギー極小構造を示す。

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{24} 、 R^{24a} 、 R^{25} および R^{25a} におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニ

ル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスル
 ホニルアミノまたは複素環式基； $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ および $R^{4'}$ におけるアルキル、ア
 ルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオ
 キシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミ
 5 ノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基； $R^{0'}$ におけるアルキル、ア
 ルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカル
 ボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニルアミノまたはアリール
 スルホニルアミノ基； $R^{1''}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ア
 リール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボ
 10 ニルまたはアルキルスルホニル基； $R^{1''}$ および $R^{4''}$ におけるアルコキシ基； $R^{3''}$
 におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、ア
 ルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカ
 ルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキ
 ルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミ
 15 ノまたは複素環式基； $R^{3''}$ および $R^{4''}$ におけるアルケニル、シクロアルキル、
 アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカ
 ルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキル
 スルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキル
 スルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノまたは複素環式基； $R^{3''}$ 、 $R^{3''}$
 20 および $R^{4''}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはア
 ルアルキル基； $R^{4''}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、
 アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ア
 ルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノ
 基； $R^{1''}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアル
 25 キル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイ
 ル、アルキルスルホニルまたは複素環式基； $R^{2'}$ および $R^{2'}$ におけるアルキル、
 アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシルまたは複素環式
 一低級アルキル基； $R^{2'}$ におけるアルキル、アルアルキルまたは複素環式一
 低級アルキル基を； $R^{2'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2'}$ および $R^{2'}$ におけるアルキル、アル

ケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、カルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたは複素環式基； $R^{2.4.a'}$ および $R^{2.5.a'}$ おけるアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはカルバモイル基； $R^{2.7}$ 、 $R^{2.7.a}$ 、 $R^{2.8}$ および $R^{2.8.a}$ におけるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはアルアルキル基；並びに $R^{2.8'}$ および $R^{2.8.a'}$ におけるアルキル基は、さらに、ハロゲン原子および以下の置換基から選ばれる 1 つ以上の基で置換されていてもよい。

置換基：シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、アルアルキル基、低級アルキリデン基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、保護されていてもよい環状アミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシイミノ基および保護されていてもよい低級アルキルアミノ低級アルキル基。

本発明の式 1 のファーマコフォーに適合する化合物のうち、ファーマコフォーを構成する各原子間の距離が、 N_1 および N_2 の距離が 5.09 オングストローム以上かつ 11.67 オングストローム以下であり、 N_1 および N_3 の距離が 9.47 オングストローム以上かつ 14.30 オングストローム以下であり、 N_1 および N_4 の距離が 3.48 オングストローム以上かつ 12.60 オングストローム以下であり、 N_1 および N_5 の距離が 8.77 オングストローム以上かつ 15.67 オングストローム以下であり、 N_2 および N_3 の距離が 3.78 オングストローム以上かつ 9.78 オングストローム以下であり、 N_2 および N_4 の距離が 6.97 オングストローム以上かつ 13.26 オングストローム以下であり、 N_2 および N_5 の距離が 9.37 オングストローム以上かつ 13.32 オングストローム以下であり、 N_3 および N_4 の距離が 4.83 オングストローム以上かつ 10.51 オングストローム以下であり、 N_3 および N_5 の距離が 3.31 オングストローム以上かつ 9.97 オングストローム以下であり、 N_4 および N_5 の

距離が 4.32 オングストローム以上かつ 8.25 オングストローム以下であるファーマコフォーに適合する化合物が好ましく、さらに好ましくは、ファーマコフォーを構成する N_1 が、1 つ以上の水素原子が結合している置換されていてもよいアミノ、アンモニウム、アミド、チオアミド、ウレイド、イソウレイド、アミジノ、グアニジノ、チオウレイド、ヒドラジノもしくはヒドラゾノ基の窒素原子、水素原子が結合しているエテニル基の炭素原子、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、スルホン基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、カルボキシ基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、メルカプト基の硫黄原子、ヒドロキシ基の酸素原子、エステルの酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の窒素原子； N_3 が、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、イミノ基の窒素原子、スルホン基の酸素原子、スルホニル基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、カルボキシ基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、ヒドロキシ基の酸素原子、エステルの酸素原子、置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合していない窒素原子、スルホンアミド基の窒素原子またはアシルスルホンアミド基の窒素原子； N_2 、 N_4 および N_5 が、アルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子、アリール基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子を構成する任意の炭素原子であるファーマコフォーに適合する化合物が好ましく、よりさらに好ましくは、A P - 1 とその認識配列との結合反応に対する作用を有する化合物が挙げられる。

本発明の一般式 [2] の化合物のうち、 AA^3 が、L - アスパラギン残基または L - グルタミン残基； AA^4 、 AA^6 および AA^7 が、L - ロイシン残基、L - イソロイシン残基、L - アラニン残基または L - バリン残基； AA^5 が、L - アスパラギン酸残基、L - グルタミン酸残基、L - セリン残基または L - スレオニン残基である化合物が好ましい。

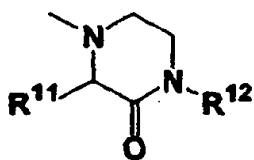
本発明の一般式 [2 b] の化合物のうち、 aa^3 が、L - アスパラギン残基または L - グルタミン残基； aa^4 、 aa^5 および aa^7 が、L - ロイシン残基、L - イソロイシン残基、L - アラニン残基または L - バリン残基； aa^9 が、L -

アスパラギン酸残基、L-グルタミン酸残基、L-セリン残基またはL-スレオニン残基である化合物が好ましい。

本発明の一般式〔3〕の化合物のうち、Wが、 $-Z'-COOR^{2'}$ 、 $-Z'-CONH-SO_2R^{2''}$ 、 $-CONH-CH_2COOR^{2'}$ または $-CONH-CH_2CH_2COOR^{2'}$ 、

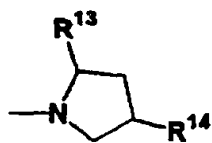
「式中、 Z' は、 $-(CH_2)_{n'}$ - (n' は、0、1または2を意味する。) または $-CH=CH-$ を； $R^{2''}$ は、置換されていてもよいアルキル基を； $R^{2'}$ は、水素原子またはカルボキシル保護基を意味する。」を； X^1 が、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ である化合物が好ましく、 R^1 が、保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基； R^3 が、保護されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいアルコキシ基； R^4 が、保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基である化合物がさらに好ましく、 R^3 が、アルコキシ基、ヒドロキシル基またはアルキルカルボニルオキシ基； X^1 が、 $-C(O)-$ である化合物がよりさらに好ましく、 R^1 が、アルコキシ基； R^4 が、アルコキシ基である化合物がより一層さらに好ましい。

本発明の一般式〔4〕の化合物のうち、 R^5 が、アルコキシ基またはアシルアミノ基；A環が、式



「式中、 R^{11} は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基を； R^{12} は、アルキル基を表す。」

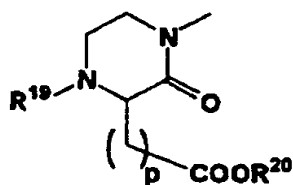
で表される基または式



「式中、 R^{13} は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基を； R^{14} は、アルコキシまたはアルカノイルオキシ基を表す。」

で表される基である化合物が好ましい。

本発明の一般式〔5〕の化合物のうち、 R^{15} および R^{16} が同一または異なってアルコキシ基；B環が、式



- 5 「式中、 R^{19} は、アシル基を； R^{20} は、カルボキシル保護基を；pは、0、1または2を表す。」である化合物が好ましい。

本発明の一般式〔a〕の化合物のうち、 R^{1a} が、保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基； R^{3a} および R^{4a} が、同一または異なって保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基； X^{1a} が、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、式



- 「式中、 $R^{21a'}$ は、置換されていてもよいアルキル、アルアルキルもしくは複素環式—低級アルキル基を； $R^{24a'}$ および $R^{25a'}$ は、同一または異なって水素原子、保護されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニルもしくはカルバモイル基を意味する。」； W^a が、 $-Z^{a'}-COR^{26a'}$ 、 $-Z^{a'}-COOR^{2a'}$ 、 $-O-CH_2COOR^{2a'}$ 、 $-O-CH_2CH_2COOR^{2a'}$ 、 $-CONH-CH_2COOR^{2a'}$ または $-CONH-CH_2CH_2COOR^{2a'}$

- 「式中、 $Z^{a'}$ は、 $-(CH_2)_{n^{a'}}-$ （ $n^{a'}$ は、0、1、2または3を意味する。）、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2CH=CH-$ を； $R^{2a'}$ は、水素原子またはカルボキシル保護基を； $R^{26a'}$ は、 $-NH-SO_2R^{28a'}$ （ $R^{28a'}$ は、置換されていてもよいアルキル基を意味する。）を意味する。」である化合物が好ましい。

本発明の一般式〔b〕の化合物のうち、 R^{1b} が、置換されていてもよいアルコ

キシ基を； $R^3{}^b$ および $R^4{}^b$ が、同一または異なって保護されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアルコキシ基を； $X^1{}^b$ が、 $-C(O)-$ ； Z^b が、 $-(CH_2)_2-$ である化合物が好ましい。

本発明の一般式 [c] の化合物のうち、 $R^1{}^c$ が、置換されていてもよいアルコキシ基； $R^2{}^c$ は、水素原子またはカルボキシ基保護基； $R^3{}^c$ および $R^4{}^c$ が、同一または異なって置換されていてもよいアルコキシ基； $X^1{}^c$ は、 $-C(O)-$ ； Z^c が、 $-(CH_2)_2-$ である化合物が好ましい。

本発明の一般式 [d] の化合物のうち、 $R^1{}^d$ が、置換されていてもよいアルコキシ基； $R^3{}^d$ が、置換されていてもよいアルキル基； $R^4{}^d$ が、置換されていてもよいアシル基； $X^1{}^d$ が、 $-C(O)-$ ； Z^d が、 $-(CH_2)_2-$ である化合物が好ましい。

本発明の一般式 [e] の化合物のうち、 $R^0{}^e$ が、水素原子またはハロゲン原子； $R^1{}^e$ が、置換されていてもよいアルキル基； $R^3{}^e$ および $R^4{}^e$ が、置換されていてもよいアルコキシ基； $X^1{}^e$ が、 $-C(O)-$ ； Z^e が、結合手である化合物が好ましい。

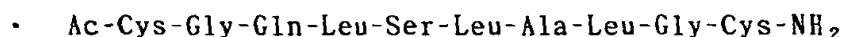
本発明の一般式 [f] の化合物のうち、 $R^1{}^f$ が、置換されていてもよいアルコキシ基； $R^3{}^f$ および $R^4{}^f$ は、置換されていてもよいアルキル基； $X^1{}^f$ が、 $-C(O)-$ ； Z^f が、 $-CH_2-$ である化合物が好ましい。

本発明の代表的化合物としては、たとえば、次の化合物が挙げられる。

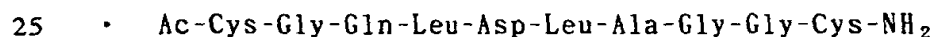
なお、 A^c は、アセチル基を意味する。



(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



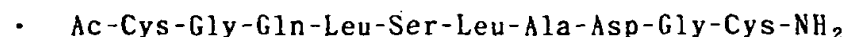
(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



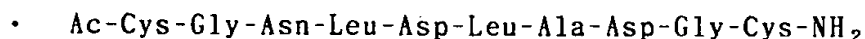
(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



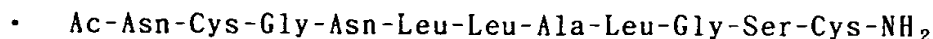
(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



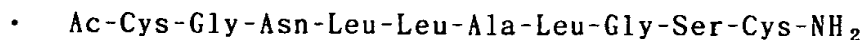
(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



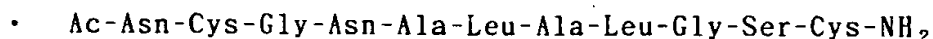
(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



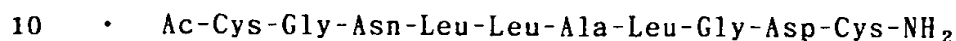
5 (2 番目と 11 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



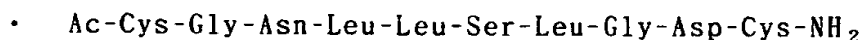
(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



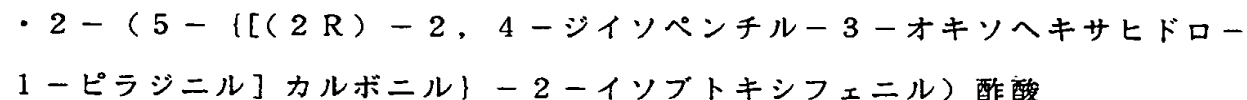
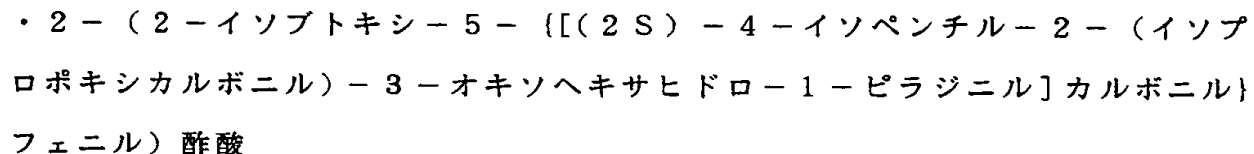
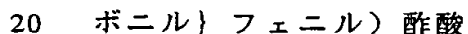
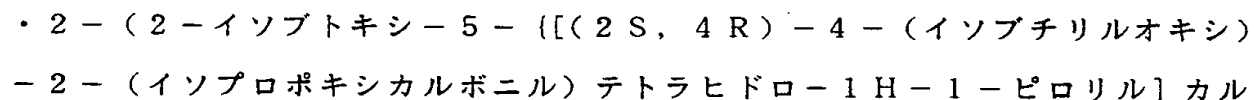
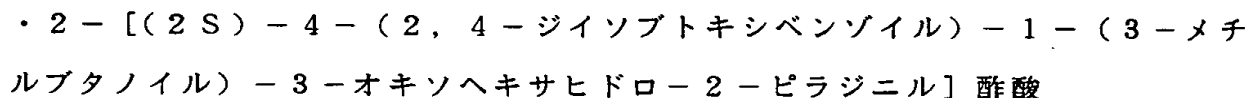
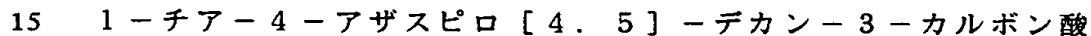
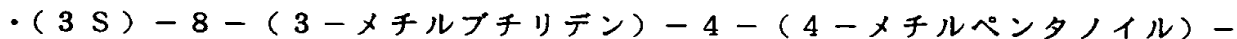
(2 番目と 11 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



(1 番目と 10 番目の L-システイン残基の間にジスルフィド結合を有する)



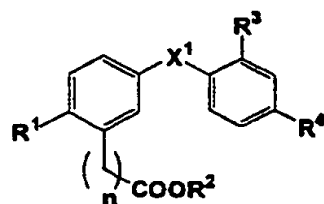
また、以下の表 1～37 の化合物が挙げられる。

なお、表中の略号は、以下の意味を表す。

Me:CH₃、Et:C₂H₅、nPr:CH₂CH₂CH₃、iPr:CH(CH₃)₂、iBu:CH₂CH(CH₃)₂、iAm:CH₂CH₂CH(CH₃)₂、

Ph:フェニル、Py:ピリジル

【表 1】



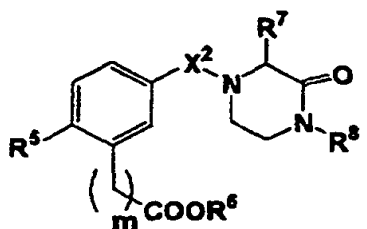
	n	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	0	C(O)	O-iBu	H	CN	CN
	0	C(O)	O-iBu	H	NO ₂	NO ₂
	0	C(O)	O-iBu	H	COOCH ₃	COOCH ₃
	0	C(O)	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅
10	0	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	0	C(O)	O-iBu	CH ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	CH ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
15	2	C(O)	O-iBu	CH ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	0	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	S-iBu	H	S-iBu	S-iBu
20	2	C(O)	NH-iBu	H	NH-iBu	NH-iBu
	0	C(O)	SCH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃
	0	C(O)	CH ₂ COOH	H	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH
	0	C(O)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	1	C(O)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
25	0	C(O)	CHCHC ₆ H ₅	H	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅
	0	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁

	0	C(O)	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
	0	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	0	C(O)	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
	0	C(O)	OC ₆ H ₅	H	OC ₆ H ₅	OC ₆ H ₅
5	0	C(O)	O-iBu	H	COCH ₃	COCH ₃
	0	C(O)	O-iBu	H	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅
	0	C(O)	O-iBu	H	COOC ₆ H ₅	COOC ₆ H ₅
	0	C(O)	O-iBu	H	CONH ₂	CONH ₂
	0	C(O)	O-iBu	H	S(O)CH ₃	S(O)CH ₃
10	0	C(O)	O-iBu	H	S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃
	0	C(O)	NH ₂	H	NH ₂	NH ₂
	0	C(O)	2-Py	H	2-Py	2-Py
	0	CH(OH)	O-iBu	H	CN	CN
	0	CH(OH)	O-iBu	H	NO ₂	NO ₂
15	0	CH(OH)	O-iBu	H	COOCH ₃	COOCH ₃
	0	CH(OH)	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅
	0	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	0	CH(OH)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	1	CH(OH)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CH(OH)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	0	CH(OH)	SCH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃
	0	CH(OH)	CH ₂ COOH	H	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH
25	0	CH(OH)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	1	CH(OH)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	0	CH(OH)	CHCHC ₆ H ₅	H	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅
	0	CH(OH)	C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁
	0	CH(OH)	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

	0	CH(OH)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	0	CH(OH)	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
	0	CH(OH)	OC ₆ H ₅	H	OC ₆ H ₅	OC ₆ H ₅
	0	CH(OH)	O-iBu	H	COCH ₃	COCH ₃
5	0	CH(OH)	O-iBu	H	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅
	0	CH(OH)	O-iBu	H	COOC ₆ H ₅	COOC ₆ H ₅
	0	CH(OH)	O-iBu	H	CONH ₂	CONH ₂
	0	CH(OH)	O-iBu	H	S(O)CH ₃	S(O)CH ₃
	0	CH(OH)	O-iBu	H	S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃
10	0	CH(OH)	NH ₂	H	NH ₂	NH ₂
	0	CH(OH)	2-Py	H	2-Py	2-Py
	0	CH ₂	O-iBu	H	CN	CN
	0	CH ₂	O-iBu	H	NO ₂	NO ₂
	0	CH ₂	O-iBu	H	COOCH ₃	COOCH ₃
15	0	CH ₂	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅
	0	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	0	CH ₂	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
20	1	CH ₂	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CH ₂	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	0	CH ₂	CH ₂ COOH	H	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH
	0	CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	1	CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
25	0	CH ₂	CHCHC ₆ H ₅	H	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅
	0	CH ₂	C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁
	0	CH ₂	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
	0	CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	0	CH ₂	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃

	0	CH ₂	OC ₆ H ₅	H	OC ₆ H ₅	OC ₆ H ₅
	0	CH ₂	O-iBu	H	COCH ₃	COCH ₃
	0	CH ₂	O-iBu	H	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅
	0	CH ₂	O-iBu	H	COOC ₆ H ₅	COOC ₆ H ₅
5	0	CH ₂	O-iBu	H	CONH ₂	CONH ₂
	0	CH ₂	SCH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃
	0	CH ₂	O-iBu	H	S(O)CH ₃	S(O)CH ₃
	0	CH ₂	O-iBu	H	S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃
	0	CH ₂	NH ₂	H	NH ₂	NH ₂
10	0	CH ₂	2-Py	H	2-Py	2-Py
	0	CH ₂	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	1	CH ₂	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	2	CH ₂	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	0	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
15	1	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	2	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	0	CH(OH)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	1	CH(OH)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	2	CH(OH)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
20	0	CH ₂	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	1	CH ₂	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	2	CH ₂	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	0	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	1	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
25	2	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	0	CH(OH)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	1	CH(OH)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	2	CH(OH)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr

【表 2】

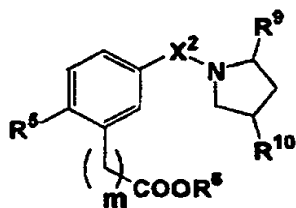


	m	X ²	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
5	1	C(O)	O-iBu	H	n-Bu	iAm
	0	C(O)	H	CH ₃	H	H
	0	C(O)	Cl	H	Cl	C(O)CH ₃
	1	C(O)	CN	H	CN	C(O)CH(CH ₃) ₂
10	1	C(O)	NO ₂	H	NO ₂	C(O)-iBu
	1	C(O)	COOCH ₃	H	COOCH ₃	COOCH ₃
	1	C(O)	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅
	1	C(O)	O-iBu	H	iAm	iAm
	1	C(O)	O-iBu	H	C(O)OCH(CH ₃) ₂	iAm
15	2	C(O)	O-iBu	H	iAm	iAm
	1	C(O)	NHC(O)-iBu	H	iAm	iAm
	1	C(O)	NHC(O)-iBu	H	C(O)OCH(CH ₃) ₂	iAm
	2	C(O)	NHC(O)-iBu	H	iAm	iAm
	1	C(O)	NHC(O)-iPr	H	iAm	iAm
20	1	C(O)	NHC(O)-iPr	H	C(O)OCH(CH ₃) ₂	iAm
	2	C(O)	NHC(O)-iPr	H	iAm	iAm
	1	C(O)	O-iAm	CH ₃	iAm	O-iAm
	1	C(O)	CH ₂ COOH	H	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH
	0	C(O)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
25	1	C(O)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	1	C(O)	CHCHC ₆ H ₅	H	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅

	1	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁
	1	C(O)	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
	1	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	1	C(O)	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
5	1	C(O)	OC ₆ H ₅	H	OC ₆ H ₅	OC ₆ H ₅
	1	C(O)	COCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃
	1	C(O)	COOC ₂ H ₅	H	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅
	1	C(O)	COOC ₆ H ₅	H	COOC ₆ H ₅	COOC ₆ H ₅
	1	C(O)	CONH ₂	H	CONH ₂	CONH ₂
10	1	C(O)	SCH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃
	1	C(O)	S(O)CH ₃	H	S(O)CH ₃	S(O)CH ₃
	1	C(O)	S(O) ₂ CH ₃	H	S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃
	1	C(O)	NH ₂	H	NH ₂	NH ₂
	2	C(O)	2-Py	H	2-Py	2-Py

15

【表 3】



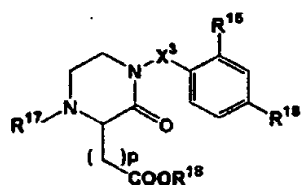
m X² R⁵ R⁶ R⁹ R¹⁰

20

	1	C(O)	O-iBu	H	CH ₂ CH ₂ -iBu	O-iBu
	0	C(O)	Cl	CH ₃	Cl	Cl
	0	C(O)	CN	CH ₃	CN	CN
	0	C(O)	NO ₂	H	NO ₂	NO ₂
25	0	C(O)	COOCH ₃	H	COOCH ₃	COOCH ₃
	0	C(O)	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅

	0	C(O)	O-iBu	H	COO-iBu	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	COO-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	COO-iBu	O-iBu
	0	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
5	1	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	2	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	0	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	1	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	2	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
10	0	C(O)	O-iAm	H	O-iAm	O-iAm
	1	C(O)	CH ₂ COOH	H	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH
	0	C(O)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	1	C(O)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
	1	C(O)	CHCHC ₆ H ₅	H	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅
15	1	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁
	1	C(O)	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
	1	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	1	C(O)	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
	1	C(O)	OC ₆ H ₅	H	OC ₆ H ₅	OC ₆ H ₅
20	1	C(O)	COCH ₃	H	COCH ₃	COCH ₃
	1	C(O)	COOC ₂ H ₅	H	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅
	1	C(O)	COOC ₆ H ₅	H	COOC ₆ H ₅	COOC ₆ H ₅
	1	C(O)	CONH ₂	H	CONH ₂	CONH ₂
	1	C(O)	SCH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃
25	1	C(O)	S(O)CH ₃	H	S(O)CH ₃	S(O)CH ₃
	1	C(O)	S(O) ₂ CH ₃	H	S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃
	1	C(O)	NH ₂	H	NH ₂	NH ₂
	1	C(O)	2-Py	H	2-Py	2-Py

【表 4】

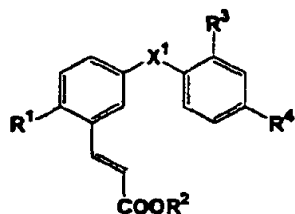


	p	X ³	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁸
5	1	C(O)	Cl	Cl	C(O)CH ₃	CH ₃
	1	C(O)	CN	CN	C(O)CH(CH ₃) ₂	CH ₃
	1	C(O)	NO ₂	NO ₂	C(O)-iBu	H
	1	C(O)	COOCH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	H
10	0	C(O)	O-iBu	O-iBu	C(O)CH(CH ₃) ₂	H
	1	C(O)	O-iBu	O-iBu	C(O)CH(CH ₃) ₂	H
	2	C(O)	O-iBu	O-iBu	C(O)CH(CH ₃) ₂	H
	1	C(O)	O-iBu	O-iBu	C(O)-iBu	H
	1	C(O)	O-iBu	O-iBu	C(O)CH ₂ -iBu	H
15	1	C(O)	O-iBu	O-iBu	iBu	H
	1	C(O)	O-iBu	O-iBu	iAm	H
	1	C(O)	O-iBu	O-iBu	CH ₂ CH ₂ -iBu	H
	1	C(O)	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu	iBu	H
	1	C(O)	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu	iAm	H
20	1	C(O)	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu	CH ₂ CH ₂ -iBu	H
	1	C(O)	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr	iBu	H
	1	C(O)	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr	iAm	H
	1	C(O)	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr	CH ₂ CH ₂ -iBu	H
	1	C(O)	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH	H
25	1	C(O)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
	1	C(O)	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅	H

	1	C(O)	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	H
	1	C(O)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
	1	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H
	1	C(O)	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	H
5	1	C(O)	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	H
	1	C(O)	COOC ₆ H ₅	COOC ₆ H ₅	COOC ₆ H ₅	H
	1	C(O)	CONH ₂	CONH ₂	CONH ₂	H
	1	C(O)	S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	H
	1	C(O)	2-Py	2-Py	2-Py	H

10

【表 5】

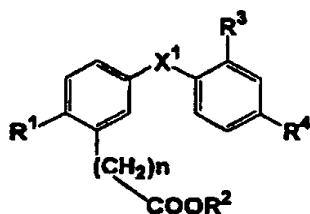


15

	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
	C(O)	0-iBu	H	CN	CN
	C(O)	0-iBu	H	NO ₂	NO ₂
	C(O)	0-iBu	H	COOCH ₃	COOCH ₃
	C(O)	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅
20	C(O)	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	C(O)	0-iBu	CH ₃	0-iBu	0-iBu
	C(O)	SCH ₃	H	SCH ₃	SCH ₃
	C(O)	CH ₂ COOH	H	CH ₂ COOH	CH ₂ COOH
	C(O)	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
25	C(O)	CHCHC ₆ H ₅	H	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅
	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁

	C(O)	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	C(O)	NHC(O)-iPr	H	O-iBu	O-iBu
5	C(O)	O-iBu	H	NHC(O)-iPr	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	NHC(O)-iPr
	C(O)	O-iBu	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	C(O)	C(O)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C(O)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C(O)CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	C(O)	C(O)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	O-iBu	O-iBu
10	C(O)	O-iBu	H	C(O)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C(O)CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	C(O)	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	C(O)	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
	C(O)	C(O)NH-iPr	H	O-iBu	O-iBu
15	C(O)	O-iBu	H	C(O)NH-iPr	C(O)NH-iPr
	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

【表 6】



20

	n	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
	3	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
25	0	C(O)	O-iAm	H	O-iAm	O-iAm
	1	C(O)	O-iAm	CH ₃	O-iAm	O-iAm

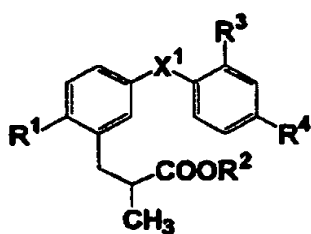
	1	C(O)	O-iAm	H	O-iAm	O-iAm
	2	C(O)	O-iAm	H	O-iAm	O-iAm
	3	C(O)	O-iAm	H	O-iAm	O-iAm
	2	C(O)	O-iAm	H	O-iBu	O-iBu
5	2	C(O)	O-iAm	H	O-iBu	O-iAm
	2	C(O)	O-iBu	H	OH	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	OH	O-iAm
	2	C(O)	S-iBu	H	OH	S-iBu
	2	C(O)	NH-iBu	H	OH	NH-iBu
10	2	C(O)	OH	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	H	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	OCH ₃	O-iBu

【表 7】

15	n	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
	2	C(O)	O-iBu	H	F	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	OC(O)-iPr	O-iBu
20	2	C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₃ COOH	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₅ CONH ₂	O-iBu
	2	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
25	2	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OH	O-iBu	H	OH	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	OH	O-iBu

2	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	OH	O-iBu
2	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
2	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
2	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
5	2 C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
2	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
2	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
2	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

10 【表 8】



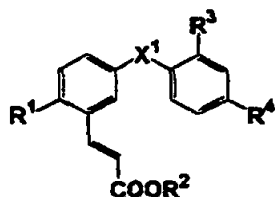
	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
15	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iAm	H	O-iAm	O-iAm
	C(O)	O-iBu	H	O-iAm	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	O-iAm	O-iAm
20	C(O)	O-iBu	H	OH	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	OH	O-iAm
	C(O)	OH	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	OCH ₃	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	F	O-iBu
25	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu

C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₃ COOH	O-iBu
C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₅ CONH ₂	O-iBu

【表 9】

5	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
10	C=N-OCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
15	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

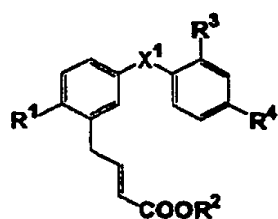
【表 10】



25	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
----	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

	C(O)	O-iBu	H	OH	O-iBu
	C(O)	OH	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	OCH ₃	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	F	O-iBu
5	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₃ COOH	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₅ CONH ₂	O-iBu
	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
10	C=N-OCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
15	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

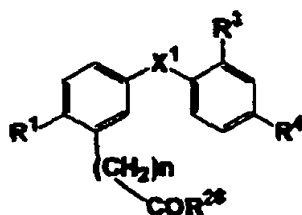
【表 1 1】



25 X^1 R^1 R^2 R^3 R^4

	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	OH	O-iBu
	C(O)	OH	H	O-iBu	O-iBu
5	C(O)	O-iBu	H	OCH ₃	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	F	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₃ COOH	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	O(CH ₂) ₅ CONH ₂	O-iBu
10	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
15	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

【表 1 2】

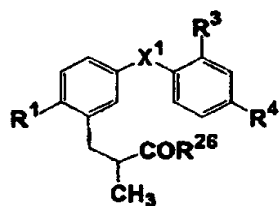


25

n X¹ R¹ R^{2 6} R³ R⁴

	2	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OH	O-iBu
	2	C(O)	OH	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
5	2	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCH ₃	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	F	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr	O-iBu
	2	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
10	2	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHNHCOCH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
15	2	CHNHCONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=CH-COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHCH ₂ COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
20	-----					

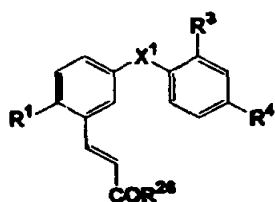
【表 1 3】



	X ¹	R ¹	R ^{2 6}	R ³	R ⁴
25	-----				
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OH	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCH ₃	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	F	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr	O-iBu
5	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
10	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHCOCH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
15	CHCH ₂ COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

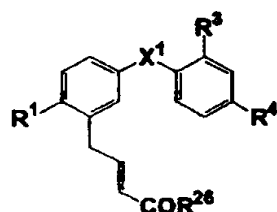
【表 1 4】



20	X ¹	R ¹	R ^{2 6}	R ³	R ⁴
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OH	O-iBu
25	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCH ₃	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	F	O-iBu

	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr	O-iBu
	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
5	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHCOCH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
10	C=CH-COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

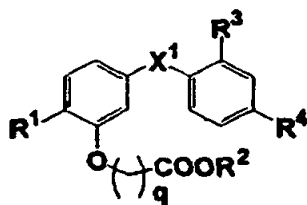
15 【表 1 5】



	X ¹	R ¹	R ^{2 6}	R ³	R ⁴
20	CH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OH	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCH ₃	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	F	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr	O-iBu
25	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
5	CHNHCOCH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
10	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

【表 1 6】

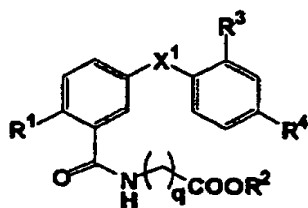


15	q	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
	1	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	OH	O-iBu
20	1	C(O)	OH	H	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	OCH ₃	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	F	O-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu
	1	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
25	1	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

	1	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
5	1	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

10

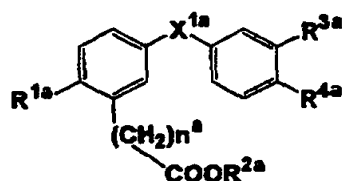
【表 1 7】



	q	X ¹	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
15	—	—	—	—	—	—
	1	C(0)	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C(0)	0-iBu	CH ₃	0-iBu	0-iBu
	1	C(0)	0-iBu	H	OH	0-iBu
	1	C(0)	OH	H	0-iBu	0-iBu
20	1	C(0)	0-iBu	H	OCH ₃	0-iBu
	1	C(0)	0-iBu	H	F	0-iBu
	1	C(0)	0-iBu	H	OCO-iPr	0-iBu
	1	C=N-OH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
25	1	C=N-OCH ₂ CONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu

	1	C=N-OCH ₂ -3-Py	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	CHNHSO ₂ CH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	CHNHCOCH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	CHNHCONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
5	1	C=CH-COOH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C=CH-COOC ₂ H ₅	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	CHCH ₂ COOH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	CHCH ₂ CONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu

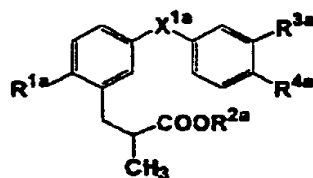
10 【表 1 8】



	n ^a	X ^{1 a}	R ^{1 a}	R ^{2 a}	R ^{3 a}	R ^{4 a}
15	1	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	2	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu
	2	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
25	2	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

2	CHNHCOCH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
2	CHNHCONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
2	C=CH-COOH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
2	C=CH-COOC ₂ H ₅	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
5	2 CHCH ₂ COOH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
2	CHCH ₂ CONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu

【表 1 9】

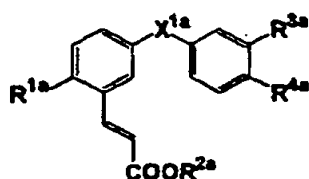


10	-----				
	X^{1a}	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}

	C(O)	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	C(O)	0-iBu	CH ₃	0-iBu	0-iBu
15	CH(OH)	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	CH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	C=N-OH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
20	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	CHNH ₂ SO ₂ CH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	CHNHCOCH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	CHNHCONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
25	C=CH-COOH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu

CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

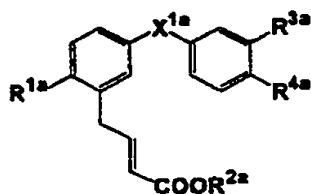
【表 2 0】



5

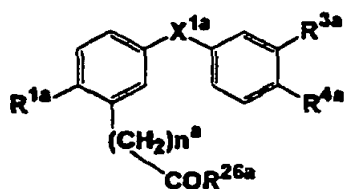
	X ^{1a}	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
10	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu
	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
15	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
25	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

【表 2 1】



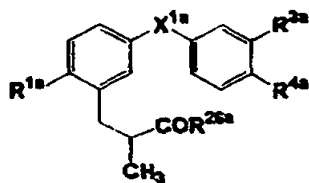
	X ^{1a}	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
5	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
10	C(O)	O-iBu	H	OC(O)-iPr	O-iBu
	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
15	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

【表 2 2】



	n^a	X^{1a}	R^{1a}	R^{26a}	R^{3a}	R^{4a}
5	2	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr	O-iBu
	2	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
10	2	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHNHCOCH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHNHCONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
15	2	C=CH-COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHCH ₂ COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	2	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

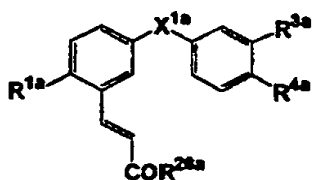
20 【表 2 3】



X^{1a} R^{1a} R^{26a} R^{3a} R^{4a}

<hr/>				
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CH(OH)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
5	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr
	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
10	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CHNHCOCH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	C=CH-COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
15	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
<hr/>				

【表 2 4】

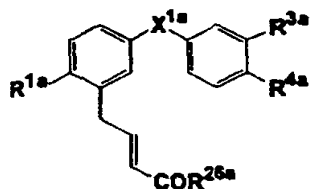


20

<hr/>				
	X^{1a}	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}
				R^{4a}
<hr/>				
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
25	CH(OH)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu
<hr/>				

	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr	O-iBu
	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
5	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHCOCH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHNHCONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
10	C=CH-COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ COOH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

15 【表 2 5】

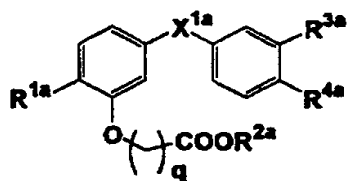


	X ^{1a}	R ^{1a}	R ^{26a}	R ^{3a}	R ^{4a}
20	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CH(OH)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	OCO-iPr	O-iBu
	C=N-OH	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
25	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu

	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
	C=N-OCH ₂ -3-Py	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
	CHNHSO ₂ CH ₃	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
	CHNHCOCH ₃	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
5	CHNHCONH ₂	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
	C=CH-COOH	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
	C=CH-COOC ₂ H ₅	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
	CHCH ₂ COOH	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu
	CHCH ₂ CONH ₂	0-iBu	NHSO ₂ CH ₃	0-iBu	0-iBu

10

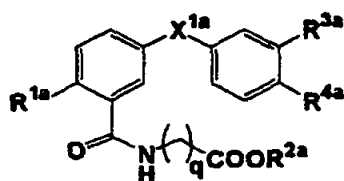
【表 2 6】



	q	X ^{1a}	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
15	1	C(O)	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C(O)	0-iBu	CH ₃	0-iBu	0-iBu
	1	CH(OH)	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	CH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
20	1	C(O)	0-iBu	H	OCO-iPr	0-iBu
	1	C=N-OH	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C=N-OCH ₂ CONH ₂	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
25	1	C=N-OCH ₂ -3-Py	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu
	1	CHNHSO ₂ CH ₃	0-iBu	H	0-iBu	0-iBu

	1	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
5	1	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

【表 2 7】

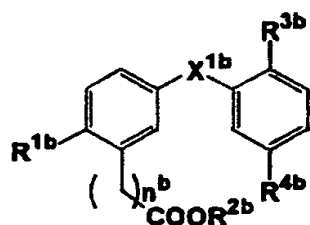


10	q	X ^{1a}	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}
1	1	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
15	2	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	C(O)	O-iBu	H	OC(O)-iPr	O-iBu
1	1	C=N-OH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	1	C=N-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	C=N-OCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	C=N-OCH ₂ C ₆ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	C=N-OCH ₂ -3-Py	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	CHNHSO ₂ CH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
25	1	CHNHCOCH ₃	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	1	CHNHCONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

1	C=CH-COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	C=CH-COOC ₂ H ₅	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	CHCH ₂ COOH	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
1	CHCH ₂ CONH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu

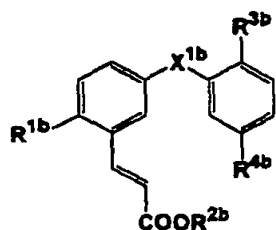
5

【表 2 8】



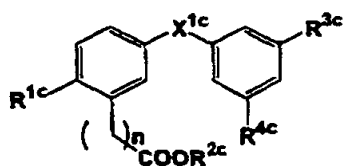
	n^b	X^{1b}	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}
10	0	C(O)	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅
	1	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	CH ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
15	1	C(O)	CHCHC ₆ H ₅	H	CHCHC ₆ H ₅	CHCHC ₆ H ₅
	1	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁
	1	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	1	C(O)	O-iBu	H	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅
	2	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	2	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	CH ₂	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	2	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	2	CH(OH)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
	2	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu
25						

【表 2 9】



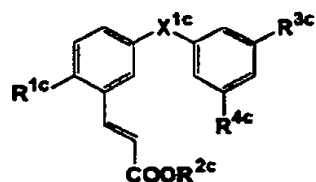
	X ^{1b}	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}
5					
	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CH(OH)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	C(O)	NHC(O)-iPr	H	NHC(O)-iPr	NHC(O)-iPr
10	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu

【表 3 0】



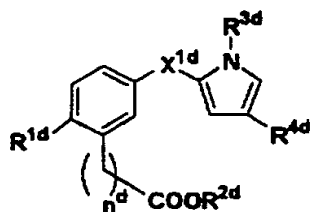
	n	X ^{1c}	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}
15						
	1	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	O-iBu	CH ₂ CH ₃	O-iBu	O-iBu
20	2	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	2	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	2	C(O)	O-iBu	H	OCO-iPr	O-iBu

【表 3 1】



5	X ^{1c}	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4c}
	C(O)	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	O-iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CH ₂	O-iBu	H	O-iBu	O-iBu
10	C(O)	NHC(O)-iBu	H	NHC(O)-iBu	NHC(O)-iBu
	C(O)	O-iBu	H	OC(O)-iPr	O-iBu

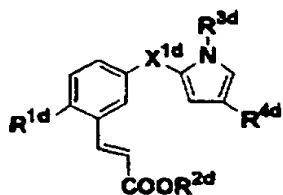
【表 3 2】



15	n ^d	X ^{1d}	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4d}
	1	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	iAm	CO-iBu
	1	C(O)	C ₆ H ₅	H	iAm	CO-iBu
20	1	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	iAm	CO-iBu
	1	C(O)	OC ₆ H ₅	H	iAm	CO-iBu
	1	C(O)	S-iBu	H	iAm	CO-iBu
	1	C(O)	2-Py	H	iAm	CO-iBu

	1	C(O)	O-iBu	H	C ₆ H ₁₁	CO-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	C ₆ H ₅	CO-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-iBu
	1	C(O)	O-iBu	H	iAm	CH ₂ C ₆ H ₅
5	1	C(O)	O-iBu	H	iAm	C ₆ H ₁₁
	1	C(O)	O-iBu	H	iAm	NHSO ₂ C ₆ H ₅
	2	C(O)	O-iAm	H	iAm	CO-iBu
	2	CH(OH)	O-iBu	H	iAm	CO-iBu
	2	CH ₂	O-iBu	H	iAm	CO-iBu
10	2	C(O)	O-iAm	CH ₃	iAm	CO-iBu

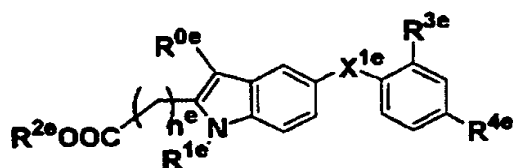
【表 3 3】



15	X ^{1d}	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4d}
	C(O)	CH ₂ C ₆ H ₅	H	iAm	CO-iBu
	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	iAm	CO-iBu
	C(O)	C ₆ H ₅	H	iAm	CO-iBu
20	C(O)	OC ₆ H ₅	H	iAm	CO-iBu
	C(O)	S-iBu	H	iAm	CO-iBu
	C(O)	NHSO ₂ C ₆ H ₅	H	iAm	CO-iBu
	C(O)	2-Py	H	iAm	CO-iBu
	C(O)	O-iBu	H	C ₆ H ₁₁	CO-iBu
25	C(O)	O-iBu	H	C ₆ H ₅	CO-iBu
	C(O)	O-iBu	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-iBu

	C(O)	O-iBu	H	iAm	CH ₂ C ₆ H ₅
	C(O)	O-iBu	H	iAm	C ₆ H ₁₁
	C(O)	O-iBu	H	iAm	C ₆ H ₅
	C(O)	O-iBu	H	iAm	NHSO ₂ C ₆ H ₅
5	CH(OH)	O-iBu	H	iAm	CO-iBu
	CH ₂	O-iBu	H	iAm	CO-iBu
	C(O)	O-iBu	CH ₃	iAm	CO-iBu

【表 3 4】



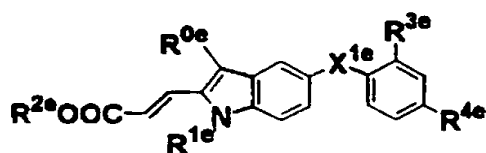
10

	n ^e	X ^{1e}	R ^{0e}	R ^{1e}	R ^{2e}	R ^{3e}	R ^{4e}
	0	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	O-iBu
15	0	C(O)	H	iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	0	C(O)	Br	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	NO ₂	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	COCH ₃	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	COOCH ₃	iBu	H	O-iBu	O-iBu
20	1	C(O)	NHSO ₂ CH ₃	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	0	CH(OH)	H	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	0	CH ₂	H	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	1	C(O)	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	O-iBu	CO-iBu
	1	C(O)	H	C ₆ H ₁₁	H	O-iBu	CO-iBu
25	1	C(O)	H	C ₆ H ₅	H	O-iBu	CO-iBu
	1	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	C ₆ H ₅
	1	C(O)	H	iBu	H	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅

1	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	OC ₆ H ₅
1	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	S-iBu
1	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	NHSO ₂ CH ₃
1	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	2-Py

5

【表 3 5】



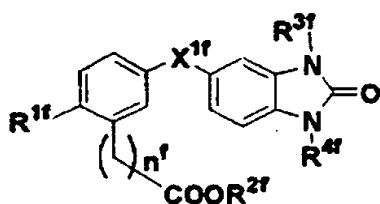
X^{1e} R^{0e} R^{1e} R^{2e} R^{3e} R^{4e}

10

	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	H	iBu	CH ₃	O-iBu	O-iBu
	CH(OH)	H	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	CH ₂	H	iBu	H	O-iBu	O-iBu
15	C(O)	Cl	iBu	H	O-iBu	O-iBu
	C(O)	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	O-iBu	CO-iBu
	C(O)	H	C ₆ H ₁₁	H	O-iBu	CO-iBu
	C(O)	H	C ₆ H ₅	H	O-iBu	CO-iBu
	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	C ₆ H ₁₁
20	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	CH ₂ C ₆ H ₅
	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	S-iBu
	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	NHSO ₂ C ₆ H ₅
	C(O)	H	iBu	H	O-iBu	2-Py

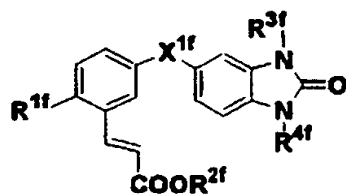
25

【表 3 6】



	n^f	X^{1f}	R^{1f}	R^{2f}	R^{3f}	R^{4f}
5	1	C(O)	$CH_2C_6H_5$	H	iAm	iAm
	1	C(O)	C_6H_{11}	H	iAm	iAm
	1	C(O)	C_6H_5	H	iAm	iAm
	1	C(O)	O-iAm	H	iAm	iAm
	1	C(O)	OC_6H_5	H	iAm	iAm
10	1	C(O)	S-iBu	H	iAm	iAm
	1	C(O)	$NHSO_2C_6H_5$	H	iAm	iAm
	1	CH(OH)	O-iBu	H	iAm	iAm
	1	CH_2	O-iBu	H	iAm	iAm
	1	C(O)	O-iBu	H	$CH_2C_6H_5$	$CH_2C_6H_5$
15	1	C(O)	O-iBu	H	C_6H_5	iAm
	1	C(O)	O-iBu	H	$CH_2C_6H_5$	iAm

【表 3 7】



	X^{1f}	R^{1f}	R^{2f}	R^{3f}	R^{4f}
20	C(O)	$CH_2C_6H_5$	H	iAm	iAm

	C(O)	C ₆ H ₁₁	H	iAm	iAm
	C(O)	C ₆ H ₅	H	iAm	iAm
	C(O)	OC ₆ H ₅	H	iAm	iAm
	C(O)	S-iBu	H	iAm	iAm
5	C(O)	NHSO ₂ C ₆ H ₅	H	iAm	iAm
	C(O)	O-iBu	H	iAm	iAm
	C(O)	O-iBu	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
	C(O)	O-iBu	H	C ₆ H ₁₁	iAm
	C(O)	O-iBu	H	C ₆ H ₅	iAm
10	C(O)	O-iBu	H	CH ₂ C ₆ H ₅	iAm
	CH(OH)	O-iBu	H	iAm	iAm
	CH ₂	O-iBu	H	iAm	iAm

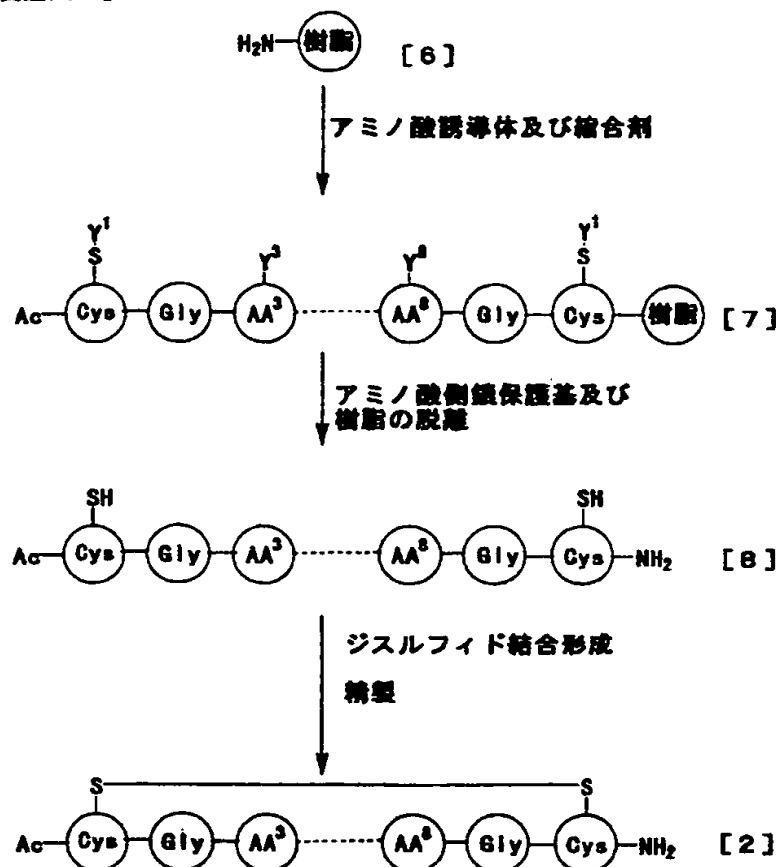
また、式 1 のファーマコフォーに適合する化合物、一般式 [2]、[2 b]、[3]、
 15 [4]、[5]、[a]、[b]、[c]、[d]、[e]、[f] および [g] の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

つぎに、本発明化合物の製造法について説明する。

20 本発明化合物は、自体公知の方法を組合せることにより製造されるが、たとえば、つぎに示す製造法 1 ～ 20 にしたがって合成することができる。

[製造法 1]

【製造法 1】



「式中、 AA^3 、 AA^8 は、前記したと同様の意味を； Ac は、アセチル基、 Y^1 は、システインの保護基を； Y^3 、 Y^8 は、必要に応じて用いられるアミノ酸側鎖官能基の保護基を意味する。また、アミノ酸残基はIUPACおよびIUBの定める3文字表記で表す。」

本発明のペプチドは、自体公知の方法を組合せることにより液相法または固相法により製造されるが、たとえば、つぎに示す製造法によって合成することができる（ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら、第194～283頁、丸善出版）。

一般式[7]のペプチド結合樹脂は、一般式[6]の樹脂を固相法に付することによって得ることができる。固相法によるペプチド鎖構築は、アミノ酸官能基が適当な保護基で保護されたアミノ酸の縮合およびアミノ酸の α -アミノ保護基の脱保護を繰り返すことにより行われる。アミノ酸の縮合は、合成しようとするアミノ酸の順序で、C末端のアミノ酸から順次一つずつ行われる。固相法の手法を以下に説明する。これら一連の反応は、窒素ガス雰囲気下で行うことが好まし

い。また、手作業で行う方法または自動合成装置を利用する方法のいずれの方法を用いてもよい。

(1) N末端が保護されたペプチド結合樹脂は、樹脂をアミノ酸誘導体と縮合させることによって得ることができる。具体的には、樹脂を反応器に入れ、溶媒を加え、樹脂を膨潤させる。溶媒を濾去した後、アミノ酸誘導体および縮合剤を添加し、再び溶媒を加え、反応すればよい。

この反応に用いられる一般式〔6〕の樹脂としては、固相法で通常用いられる樹脂が挙げられ、例えば、ベンズヒドリルアミン樹脂、4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂およびリンクアミド樹脂などが挙げられる。この反応に用いられる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルムおよびN-メチルピロリドンなどが挙げられる。溶媒の使用量は、特に限定されないが、樹脂を膨潤させる場合は、樹脂 1g に対し、5~100ml、好ましくは、5~20ml であればよく、反応時に使用する場合は、樹脂 1g に対し、5~100ml、好ましくは、5~50ml であればよい。この反応に用いられるアミノ酸誘導体は、 α -アミノ基の保護に、t-ブチルオキシカルボニル (Boc) 基および9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基などを用い、側鎖官能基の保護基としては、たとえば、アスパラギン酸およびグルタミン酸の側鎖カルボキシル基の保護基としてt-ブチルエステル基、ベンジルエステル基およびシクロヘキシルエステル基などを用い、セリン、スレオニンおよびチロシンの側鎖水酸基の保護基としてt-ブチル基、ベンジル基および2,6-ジブromoベンジル基などを用い、システインの側鎖チオール基の保護基として、トリチル基、アセタミドメチル基およびt-ブチル基などを用いたアミノ酸誘導体が挙げられ、好ましくは、Fmoc-アミノ酸が挙げられる。この反応に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート (PyBOP) およびプロモートリス-ピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート (PyBROP) などが挙げられ、その使用量は、樹脂中のアミノ基 1 当量に対して 1~10 当量であればよい。また、PyBOP および PyBROP の使用時は、たとえば、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミン

などのアミンを縮合剤に対して 1~5 当量添加してもよい。さらに、これらの縮合剤に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびN-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールなどの活性エステル化剤を縮合剤に対して 0.5~2 当量添加してもよい。この反応は、通常、10~40℃、好ましくは、20~30℃で、5~120 分間実施すればよい。

(2) N末端を脱保護されたペプチドは、N末端が保護されたペプチド結合樹脂の α -アミノ保護基を脱保護剤の存在下に反応させ、除去することにより得ることができる。具体的には、N末端が保護されたペプチド結合樹脂を酸または塩基の存在下、溶媒の存在下または非存在下に反応すればよい。

この反応において使用される脱保護剤は、 α -アミノ保護基の種類に応じて適宜選択されるが、たとえば、 α -アミノ保護基の脱保護がBoc基の場合は、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの酸を； α -アミノ保護基の脱保護がFmoc基の場合は、ピペリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エンなどの塩基を使用すればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、酸を用いる場合は、ジクロロメタンおよびジクロロエタンなどが、塩基を用いる場合は、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN-メチルピロリドンなどが挙げられる。溶媒を使用する場合は、樹脂 1g に対し、5~20ml の割合で使用すればよい。この反応は、通常、10~40℃、好ましくは、20~30℃で 5~120 分間実施すればよい。

(3) 10 残基のペプチド結合樹脂は、得られたペプチド結合樹脂を再び(1)および(2)の操作を合計 10 回繰り返すことにより得ることができる。

(4) 一般式[7]のペプチドは、10 残基のペプチド結合樹脂をアセチル化することにより得ることができる。具体的には、10 残基のペプチド結合樹脂と無水酢酸をアミンの存在下または非存在下に反応させることにより得ることができる。

この反応で無水酢酸の使用量は、樹脂中のアミノ基 1 当量に対し、1~20 当量であればよく、好ましくは、5~10 当量であればよい。この反応で必要に応じて用いられるアミンとしては、たとえば、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、無水酢酸に対し、0.2~2 当量であればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないもの

であれば特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルムおよびN-メチルピロリドンなどが挙げられる。これらの溶媒は、1種または2種以上混合して使用してもよい。また、溶媒の使用量は、特に限定されないが、樹脂 1g に対して 5~20ml であればよい。この反応は、10~40℃、好ましくは、20~30℃で 10~120 分間実施すればよい。

一般式〔8〕のペプチドは、酸の存在下に一般式〔7〕の保護ペプチド樹脂のアミノ酸側鎖保護基および樹脂を除去することにより得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、用いた樹脂およびアミノ保護基の組み合わせにより適宜選択することができるが、たとえば、トリフルオロメタンスルホン酸、無水フッ化水素およびトリフルオロ酢酸などが挙げられる。たとえば、樹脂がベンズヒドリルアミン樹脂および4-メチルベンズヒドリルアミン樹脂など、アミノ酸側鎖保護基がベンジルエステル基、シクロヘキシルエステル基、ベンジル基および2, 6-ジブロモベンジル基などから選ばれる基の場合は、トリフルオロメタンスルホン酸および無水フッ化水素などの酸を使用すればよく、樹脂がリンクアミド樹脂など、アミノ酸側鎖保護基がt-ブチルエステル基、t-ブチル基およびトリチル基などから選ばれる基の場合は、トリフルオロ酢酸などの酸を使用すればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ジクロロメタンが挙げられる。また、溶媒の使用量は、特に限定されないが、樹脂 1g に対し、5~100ml で使用すればよい。この反応において、アニソール、チオアニソール、m-クレゾール、p-クレゾール、エタンジチオールおよび水などを添加してもよく、この添加量は、用いる溶媒量に対して 0.1~20% (体積比) が好ましい。また、これらの化合物を組み合わせ使用してもよい。この反応は、-10~40℃、好ましくは、0~20℃、30~300 分間実施すればよい。

一般式〔2〕の環状ペプチドは、一般式〔8〕のペプチドのシステイン側鎖間にジスルフィド結合を形成することにより得ることができる。2つのシステイン残基による分子内ジスルフィド結合形成は、公知の方法により行うことができる。

具体的には、システインの側鎖チオール基が保護されていない場合は、希アンモニア水溶液中での空気酸化法、5~20% ジメチルスルホキシド/トリフルオロ酢

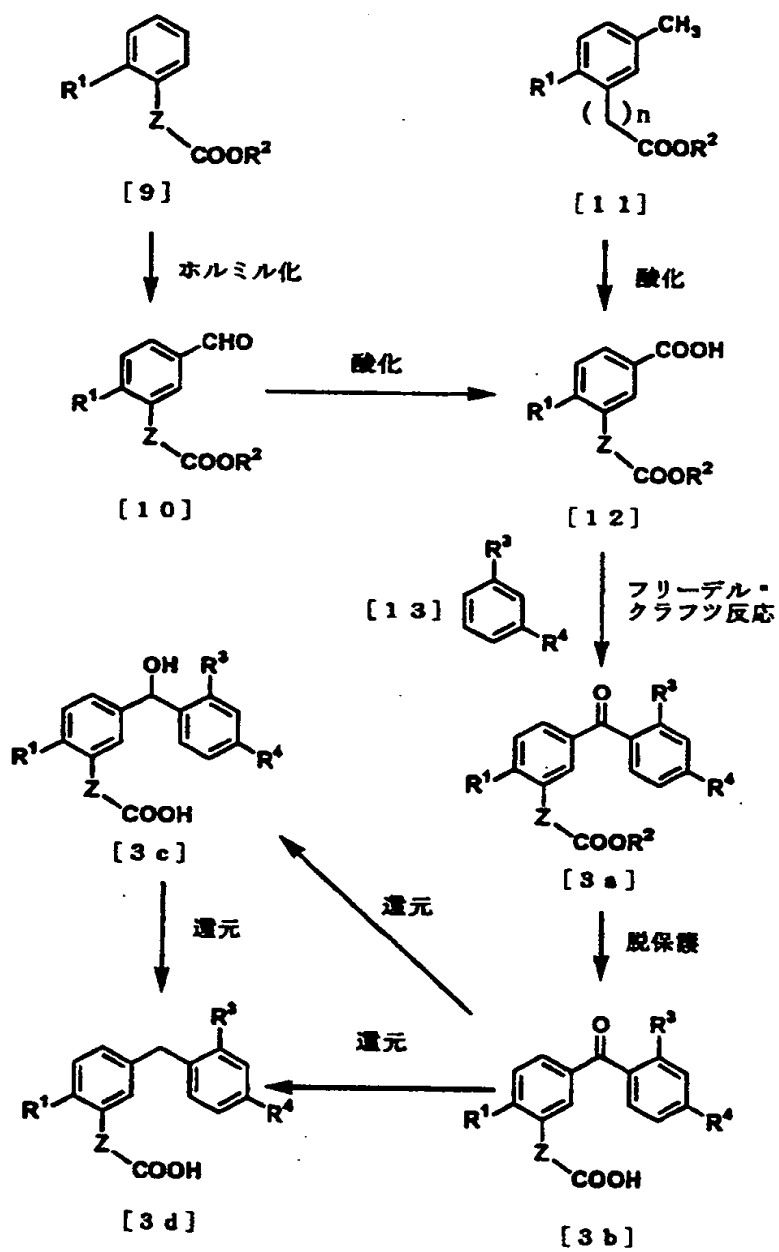
酸溶液を用いる方法；システインの側鎖チオール基がトリアセタミドメチル基などで保護されている場合は、ヨウ素酸化法、テトラフルオロホウ酸銀で脱保護後に空気酸化を用いる方法；システインの側鎖チオール基がt-ブチルで保護されている場合は、シリルクロライド-ジフェニルスルホキシド法が挙げられる（医薬品の開発、ペプチド合成、広川書店、第233～258頁）。

このようにして得られた一般式〔2〕の環状ペプチドまたはその塩は、抽出、晶出、ゲル濾過、液体クロマトグラフィーおよび／またはカラムクロマトグラフィーなどの常法にしたがって単離精製することができ、たとえば、セファデックスG-10、G-25などのゲル濾過剤を用いるゲル濾過法、逆相系合成高分子樹脂または化学修飾シリカゲル担体を用いたカラムクロマトグラフィーおよび／または高速液体クロマトグラフィーなどにより行うことができる。

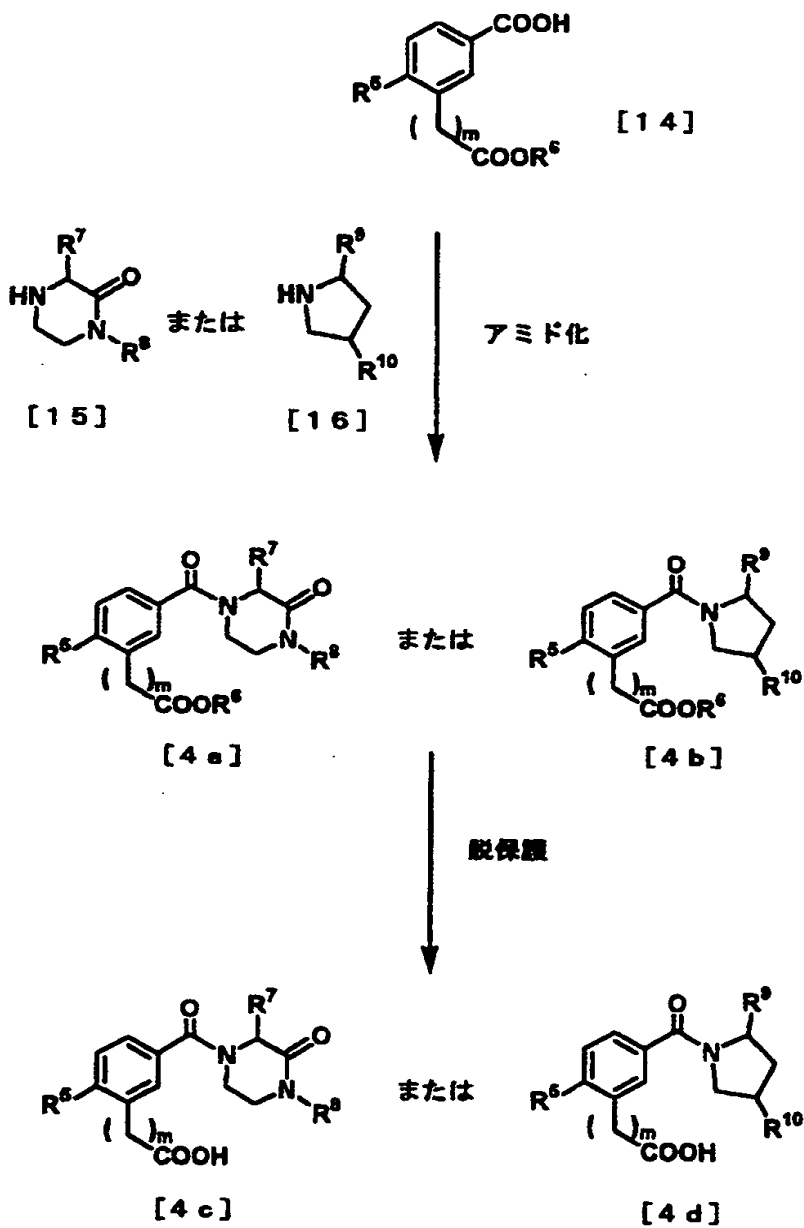
〔製造法1a〕

一般式〔2b〕の環状ペプチドは、製造法1と同様の方法により得ることができる。

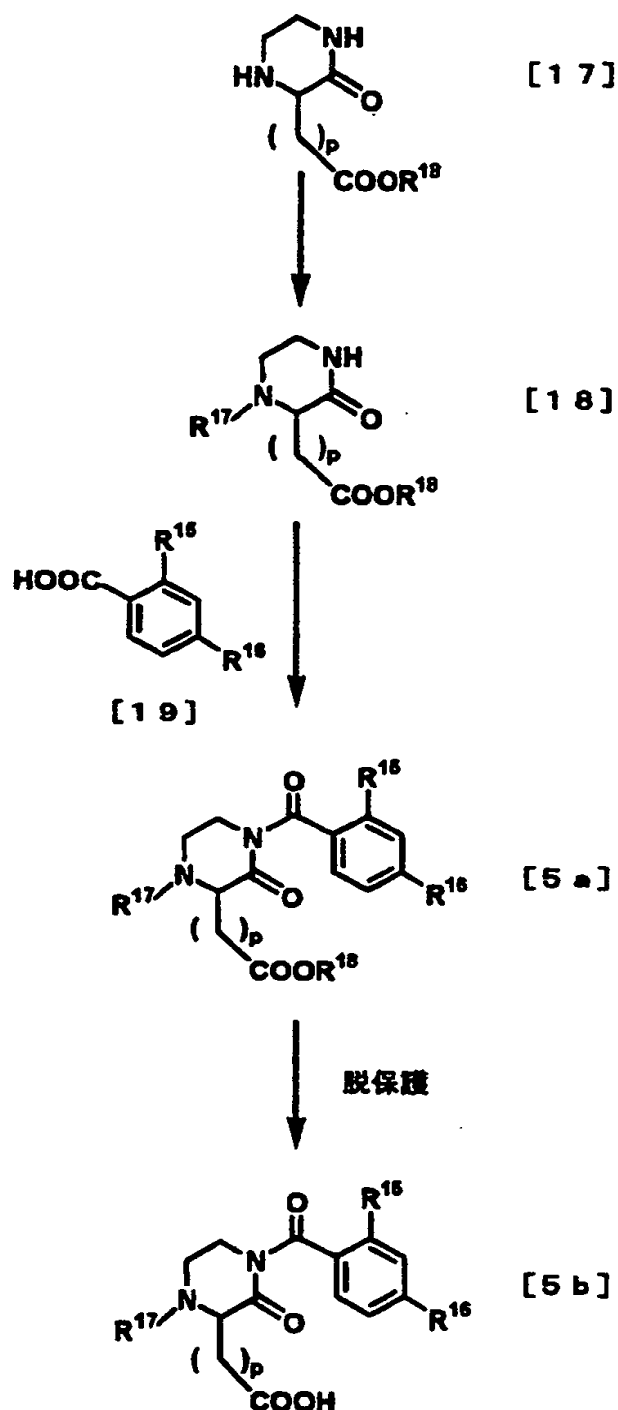
【製造法2】



【製造法 3】



【製造法 4】



「式中、 R^1 、 R^2 （ただし、水素原子を除く。）、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 （ただし、水素原子を除く。）、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} （ただし、水素原子を除く。）、 Z 、 n 、 m および p は、前記したと同様の意味を表す。」

5 【製造法 2】

一般式 [1 0] の化合物は、酸の存在下に一般式 [9] の化合物とホルミル化

剤を反応させることにより得ることができる。この反応に用いられる酸としては、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化アルミニウムおよびオキシ塩化リンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。また、ホルミル化剤としては、 α , α -ジクロロメチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミドおよびオルトギ酸エチルなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類並びにn-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、30分間~24時間実施すればよい。

一般式〔12〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に一般式〔10〕の化合物と酸化剤を反応させることにより得ることができる。

この反応において所望に応じて用いられる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、スルファミン酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して1~1000倍モル、好ましくは、1~100倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して1~1000倍モル、好ましくは、1~100倍モルであればよい。また、この反応に用いられる酸化剤としては、亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、クロム酸、過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化ルテニウム、酸化ニッケル、酸化銀、硝酸銀などが挙げられる。その使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフラン、エチルエーテルおよびジオキサンなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；トルエンおよびベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または

二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃から溶媒の還流温度で、30 分間～24 時間実施すればよい。

一般式〔1 2〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に一般式〔1 1〕の化合物と酸化剤を反応させることにより得ることができる。

- 5 この反応において、所望に応じて用いられる酸としては、硫酸、酢酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔1 1〕の化合物に対して1～1000 倍モル、好ましくは、1～100 倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ並びにピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔1 1〕の化合物に対して1～1000 倍
- 10 モル、好ましくは、1～100 倍モルであればよい。また、この反応に用いられる酸化剤としては、クロム酸、過マンガン酸カリウムなどが挙げられる。その使用量は、一般式〔1 1〕の化合物に対して1～10 倍モル、好ましくは、1～2 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩
- 15 化炭素などのハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃から溶媒の還流温度で、30 分間～24 時間実施すればよい。

- 一般式〔3 a〕の化合物は、酸の存在下に一般式〔1 2〕の化合物の酸塩化物
- 20 または酸無水物と一般式〔1 3〕の化合物をフリーデル・クラフツ(Friedel-Crafts)反応に付すことにより得ることができる。

- この反応で使用する一般式〔1 2〕の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式〔1 2〕の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢酸、クロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができる。その
- 25 使用量は、一般式〔1 2〕の化合物に対して、1～10 倍モル、好ましくは、1～2 倍モルであればよい。この反応に用いられる酸としては、四塩化スズ、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素および塩化亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔1 2〕の化合物に対して1～10 倍モル、好ましくは、1～5 倍モルであればよい。また、一般式〔1 3〕の化合物の使用量は、一般式〔1 2〕の化合物に対

して 1~10 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ニトロベンゼン並びに二硫化炭素などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度で、好ましくは、0~30℃で、30 分間~24 時間実施すればよい。

一般式 [3 b] の化合物は、一般式 [3 a] の化合物を酸または塩基での加水分解反応または塩を用いた脱エステル化反応または金属触媒水素添加反応を含む還元的脱エステル化反応などの脱保護反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウムおよびヨウ化トリメチルシランなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 a] の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ、フッ化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 a] の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~50 倍モルであればよい。この反応で用いられる塩としては、ヨウ化リチウム、塩化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 a] の化合物に対して、1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。また、たとえば、還元的脱エステル化反応で用いられる触媒としては、パラジウム-炭素、

パラジウム-ブラック、水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 a] の化合物に対して 0.001~1 倍モル、好ましくは、0.01~0.5 倍モルであればよい。還元剤としては、水素、ギ酸、シクロヘキセン、亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 a] の化合物に対して 1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；

酢酸エチルなどのエステル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78～100℃、好ましくは、5～80℃で、
5 10 分間～24 時間実施すればよい。

一般式〔3 c〕の化合物は、酸、塩基または塩の存在下または非存在下に一般式〔3 b〕の化合物と還元剤を反応させることにより得ることができる。この反応で所望に応じて用いられる酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素などが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 b〕
10 の化合物に対して 1～10 倍モル、好ましくは、1～2 倍モルであればよい。所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 b〕の化合物に対して 1～1000 倍モル、好ましくは、1～100 倍モルであればよい。また、
15 所望に応じて用いられる塩としては、塩化リチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 b〕の化合物に対して 1～10 倍モル、好ましくは、1～5 倍モルであればよい。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムおよび水素化リチウムアルミニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 b〕の化合物に対して 0.25～10 倍モル、好ましくは、1～8 倍モルであればよい。この
20 反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、エチルエーテルなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類；トルエン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；n-ヘキサン、シクロヘキサンな
25 どの脂肪族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、-78～70℃で、30 分間～24 時間実施すればよい。

一般式〔3 d〕の化合物は、酸、塩基または塩の存在下または非存在下に一般

式 [3 b] または [3 c] の化合物を金属触媒水素添加反応を含む還元反応に付
すことにより得ることができる。この反応で所望に応じて用いられる酸としては、
塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素などが挙げ
られ、その使用量は、一般式 [3 b] または [3 c] の化合物に対して 1~10 倍
5 モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。所望に応じて用いられる塩基とし
ては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ピリジン
などが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 b] または [3 c] の化合物に対し
て 1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。また、所望に
10 応じて用いられる塩としては、塩化リチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウムな
どが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 b] または [3 c] の化合物に対して
1~50 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。還元剤としては、水素化
ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、
水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン、水素およびシクロヘキセンな
どが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 b] または [3 c] の化合物に対して
15 1~10 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。また、触媒としては、パ
ラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、
その使用量は、一般式 [3 b] または [3 c] の化合物に対して 0.001~1 倍モ
ル、好ましくは、0.01~0.5 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒と
しては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、
20 塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；テトラ
ヒドロフラン、エチルエーテルなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イ
ソプロピルアルコールなどのアルコール類；トルエン、ベンゼン、キシレンなど
の芳香族炭化水素類；n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；
酢酸エチルなどのエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド；酢酸；ピリジン並
25 びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用しても
よい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、
30 分間~24 時間実施すればよい。

[製造法 3]

一般式 [4 a] または [4 b] の化合物は、酸または塩基の存在下または非存

在下に、一般式〔14〕の化合物と一般式〔15〕または一般式〔16〕の化合物を縮合剤を用いて反応させることにより得ることができる。または、一般式〔14〕の化合物の酸塩化物または酸無水物と一般式〔15〕または〔16〕の化合物との反応により得ることができる。

- 5 この反応で用いられる一般式〔14〕の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式〔14〕の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢酸およびクロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができる。活性化剤の使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して、1~10 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。この反応で所望に応じて用いられる酸と
- 10 しては、トルエンスルホン酸およびN-ヒドロキシコハク酸イミドなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して1~10 倍モル、好ましくは、1~5 倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、N,N-ジメチルアミノピリジン、ピリジンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して1~100 倍モル、好ましくは、1
- 15 ~10 倍モルであればよい。この反応で使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して1~10 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。この反応で使用される一般式〔15〕または〔16〕の使用量は、一般式〔14〕の化合物に対して、1~10
- 20 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフランおよびエチルエーテルなどのエーテル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n
- 25 -ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンなどのケトン類；ピリジン並びにN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、30 分間~24 時間実施すればよい。

一般式〔4 c〕または〔4 d〕の化合物は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物を、酸または塩基での加水分解反応または塩を用いた脱エステル化反応または金属触媒水素添加反応を含む還元的脱エステル化反応などの脱保護反応に付すことにより得ることができる。

- 5 この反応に用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウムおよびヨウ化トリメチルシランなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ並びにフッ化テトラブ
- 10 チルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して1~1000 倍モル、好ましくは、1~30 倍モルであればよい。この反応で用いられる塩としては、ヨウ化リチウムおよび塩化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して、1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。脱エステル化反応で用いられ
- 15 る触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して0.001~1 倍モル、好ましくは、0.01~0.5 倍モルであればよい。この反応で用いられる還元剤としては、水素、ギ酸、シクロヘキセンおよび亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔4 a〕または〔4 b〕の化合物に対して1~100
- 20 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；トルエンおよびベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二
- 25 種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃~溶媒の還流温度、好ま

しくは、5～60℃で、10 分間～24 時間実施すればよい。

[製造法 4]

一般式 [1 8] の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に一般式 [1 7] の化合物と酸塩化物との反応により得ることができる。または、一般式 [1 7] の化合物とカルボン酸を縮合剤を用いて反応させることにより得ることができる。

この反応で所望に応じて用いられる酸としては、トルエンスルホン酸およびN-ヒドロキシコハク酸などが挙げられ、その使用量は、一般式 [1 7] の化合物に対して1～10 倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、N,N-ジメチルアミノピリジン、ピリジンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [1 7] の化合物に対して1～10 倍モルであればよい。酸塩化物またはカルボン酸の使用量は、一般式 [1 7] の化合物に対して1～10 倍モル、好ましくは、1～2 倍モルであればよい。この反応で使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドおよびN,N-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ、その使用量は、一般式 [1 7] の化合物に対して1～10 倍モル、好ましくは、1～2 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフランおよびエチルエーテルなどのエーテル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンなどのケトン類；ピリジン並びにN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0～30℃で、30 分間～24 時間実施すればよい。

また、一般式 [1 8] の化合物は、塩基の存在下または非存在下に一般式 [1 7] の化合物をアルキル化、アミド化、スルホンアミド化反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられるアルキル化剤としては、たとえば、ヨウ化メチル、ベン

ジルブロミドなどが挙げられ、アミド化剤としては、たとえば無水酢酸などの酸無水物およびアセチルクロライド、ベンゾイルクロライドなどのハロゲン化アシル、スルホンアミド化剤としては、メタンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライドなどのハロゲン化スルホニルが挙げられる。これらの反応試剤

5 の使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して、1~20 倍モル、好ましくは、1~4 倍モルであればよい。この反応に所望に応じて用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類；並びに炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して 1~20 倍モル、

10 好ましくは、1~4 倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0~200℃、好ましくは、10~150℃で 10 分間~24 時間実施すればよい。また、塩基の存在下に一般式〔17〕の化合物をトリホスゲンと反応させた後、得られた

20 活性中間体をアンモニア水で処理することにより、カルバモイル化を行うことができる。トリホスゲンの使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して、0.3~20 倍モル、好ましくは、1~4 倍モルであればよい。また、この反応に用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類などが挙げられ、その使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して 1~20 倍モル、好ましくは、1~4 倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられる。この反応は、通常、0~70℃、好ましくは、0~30℃で 30 分間~24 時間実施すればよい。

反応後、一般式〔17〕の化合物に対して、25%アンモニア水 1~50v/w、好ましくは、5~15v/w で処理し、カルバモイル体を得ることができる。この反応は、通常、0~100℃、好ましくは、0~30℃で 10 分間~24 時間実施すればよい。

一般式〔5a〕の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に、一般式
5 〔18〕の化合物および一般式〔19〕の化合物を縮合剤を用いて反応させることにより得ることができる。また、一般式〔19〕の化合物の酸塩化物または酸無水物と一般式〔18〕の化合物を反応させることにより得ることができる。

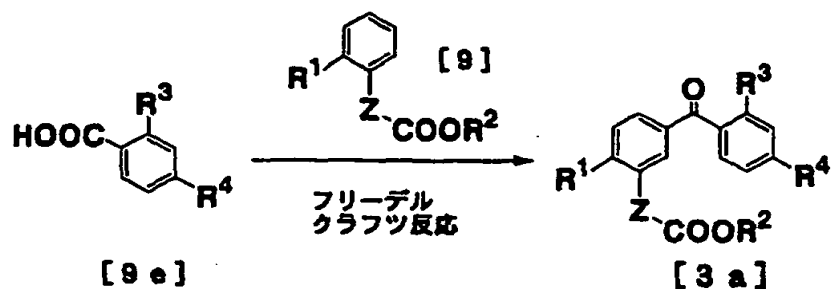
この反応で用いられる一般式〔19〕の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式〔19〕の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢
10 酸およびクロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができる。その使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して 1~10 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。この反応で所望に応じて用いられる酸としては、トルエンスルホン酸およびN-ヒドロキシコハク酸イミドなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して 1~10 倍モル、好ましくは、1~5 倍モル
15 であればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、N,N-ジメチルアミノピリジン、ピリジンおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して 1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。この反応で使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールなどが
20 挙げられ、その使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して 1~10 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、テトラヒドロフランおよびエチルエーテルなどのエーテル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンなどのケトン類；ピリジン並びにN,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0~30℃で、30 分間~24 時間実施

すればよい。

一般式〔5 b〕の化合物は、一般式〔5 a〕の化合物を、酸または塩基での加水分解反応、塩を用いた脱エステル化反応または金属触媒水素添加反応を含む還元的脱エステル化反応などの脱保護反応に付すことにより得ることができる。

- 5 この反応に用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウムおよびヨウ化トリメチルシランなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ並びにフッ化
- 10 テトラブチルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~30 倍モルであればよい。この反応に用いられる塩としては、ヨウ化リチウムおよび塩化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して、1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。また、還元的脱エステル化反応で用いられる触
- 15 媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して 0.001~1 倍モル、好ましくは、0.01~0.5 倍モルであればよい。この反応で用いられる還元剤としては、水素、ギ酸、シクロヘキセンおよび亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して 1~100 倍モルであればよい。この反応で使
- 20 用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシ
- 25 クロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃~溶媒の還流温度、好ましくは、5~60℃で、10 分間~24 時間実施すればよい。

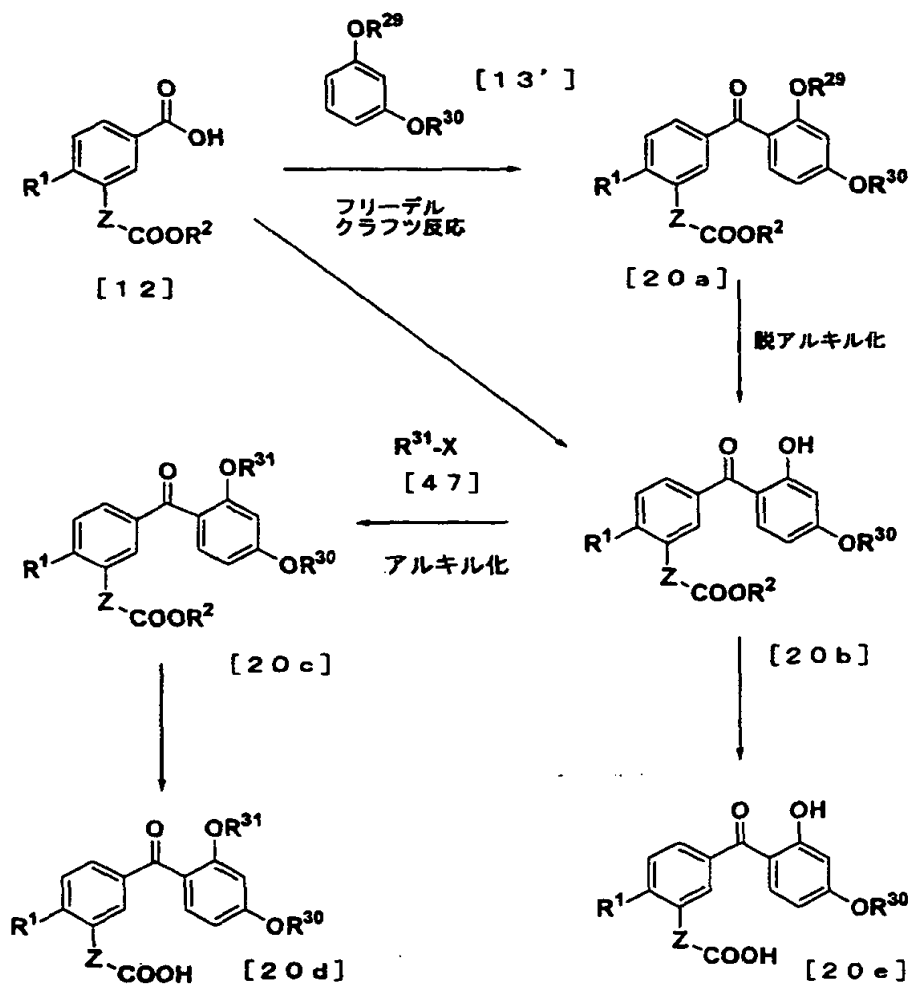
[製造法 2 a]



「式中、 R^1 、 R^2 （ただし、水素原子を除く。）、 R^3 、 R^4 および Z は、前記したと同様の意味を表す。」

- 5 一般式 [9 e] の化合物から、一般式 [3 a] の化合物を得る反応は、製造法 2 の一般式 [1 2] の化合物から、一般式 [3 a] の化合物を得る操作と同様にして実施すればよい。

[製造法 5]



「式中、 R^{29} 、 R^{30} および R^{31} は、同一または異なって置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルアルキル基を表す。Xは、ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリアルスルホニルオキシ基を； R^1 、 R^2 （ただし、水素原子を除く。）およびZは、前記したと同様の意味を表す。」

5 一般式〔20a〕の化合物は、酸の存在下に一般式〔12〕の化合物の酸塩化物または酸無水物と一般式〔13'〕の化合物をフリーデル・クラフツ(Friedel-Crafts)反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用する一般式〔12〕の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式〔12〕の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢酸、
10 クロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができる。その使用量は、一般式〔12〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。この反応に用いられる酸としては、四塩化スズ、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素および塩化亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔12〕の化合物に対して0.5~10倍モル、好ましくは、0.9~6倍モルであればよい。また、一般式〔13'〕の化合物の使用量は、一般式〔12〕の化合物に
15 対して0.1~10倍モル、好ましくは、0.3~3倍モルであればよい。この反応で使用する溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；ニトロベンゼン並びに二硫化炭素などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度で、好ましくは、-30~30℃で、10分間~24時間実施すればよい。

なお、この反応において、使用する酸の量、反応温度および／または反応溶媒の量などの反応条件を調整することにより、直接、一般式〔20b〕の化合物を得ることもできる。

25 一般式〔20b〕の化合物は、酸、塩基または塩の存在下、一般式〔20a〕の化合物を脱アルキル化反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、塩酸、硫酸および臭化水素酸などの鉱酸；トリフルオロ酢酸、チオフェノールなどの有機酸；並びにヨウ化トリメチルシラン、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素および塩化亜鉛などが挙げられる。この反

応に用いられる塩基としては、エチルメルカプタンナトリウム塩、リチウムジイソプロピルアミドなどが、挙げられる。また、この反応に用いられる塩としては、シアン化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ピリジン塩酸塩などがあげられ、酸、塩基および塩の使用量は、各々、一般式〔20 a〕の化合物に対して1~50倍モル、
5 好ましくは、2~20倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；
10 アセトニトリルなどのニトリル類；メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、鉍酸を用いる場合は、水を用いてもよい。また、これらの溶媒を一
15 種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度で、好ましくは、0~110℃で、30分間~24時間実施すればよい。

一般式〔20 c〕の化合物は、塩基の存在下に一般式〔20 b〕の化合物を一般式〔47〕の化合物とアルキル化反応に付すことにより得ることができる。

20 この反応に用いられる一般式〔47〕の使用量は、一般式〔20 b〕の化合物に対して、1~20倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。また、この反応に用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類；水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物；並びに炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸
25 塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔20 b〕の化合物に対して1~20倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメ

チルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、25～150℃で10分間～24時間実施すればよい。

一般式〔20d〕の化合物は、一般式〔20c〕の化合物を酸または塩基での加水分解反応または塩を用いた脱エステル化反応または金属触媒水素添加反応を含む還元的脱エステル化反応などの脱保護反応に付すことにより得ることができる。

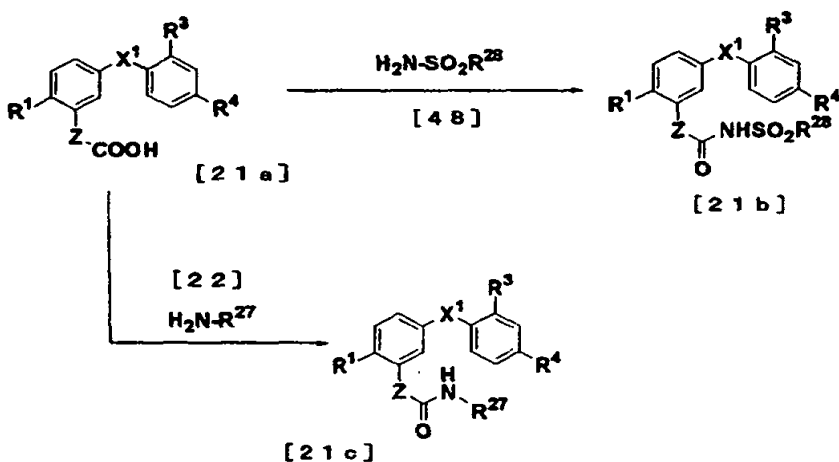
この反応に用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化アルミニウムおよびヨウ化トリメチルシランなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔20c〕の化合物に対して1～1000倍モル、好ましくは、1～100倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ、フッ化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔20c〕の化合物に対して1～1000倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。この反応で用いられる塩としては、ヨウ化リチウムおよび塩化ナトリウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔20c〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。また、たとえば、還元的脱エステル化反応で用いられる触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔20c〕の化合物に対して0.001～1倍モル、好ましくは、0.01～0.5倍モルであればよい。還元剤としては、水素、ギ酸、シクロヘキセンおよび亜鉛などが挙げられ、その使用量は、一般式〔20c〕の化合物に対して1～100倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化

炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；*n*-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

この反応は、通常、 $-78 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $5 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で、10分間～24時間実施すればよい。

一般式〔20b〕の化合物から、一般式〔20e〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔20c〕から一般式〔20d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。得られた一般式〔20e〕の化合物は、たとえば、製造法9に記載の一般式〔28b〕から一般式〔28c〕を得る操作と同様にして、ヒドロキシル基をアシル化またはアルキル化することもできる。

〔製造法6〕



「式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 Z 、 X^1 、 R^{27} および R^{28} は前記したと同様の意味を表す。」

一般式〔21b〕の化合物は、一般式〔21a〕の化合物を一般式〔48〕の化合物と反応に付すことにより得ることができる。

この反応は、たとえば、酸クロライドを経由する方法、酸無水物を経由する方法、塩基、縮合剤および添加剤を用いる方法などが挙げられる。たとえば、塩基、縮合剤および添加剤を用いる場合、この反応に用いられる一般式〔48〕として

は、メタンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミドなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔21a〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデクー7-エン、トリエチルアミン、ピリジンおよびN-メチルモルホリンなどの有機アミン類；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔21a〕の化合物に対して0.5~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルであればよい。縮合剤としては、たとえば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾールおよびジフェニルホスホリルアジドなどが挙げられる。添加剤としては、たとえば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびN-ヒドロキシスクシンイミドなどが挙げられ、それらの使用量は、一般式〔21a〕の化合物に対して0.5~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-20~150℃、好ましくは、0~120℃で30分間~24時間実施すればよい。

一般式〔21c〕の化合物は、一般式〔21a〕の化合物を一般式〔22〕の化合物とアミド化反応に付すことにより得ることができる。

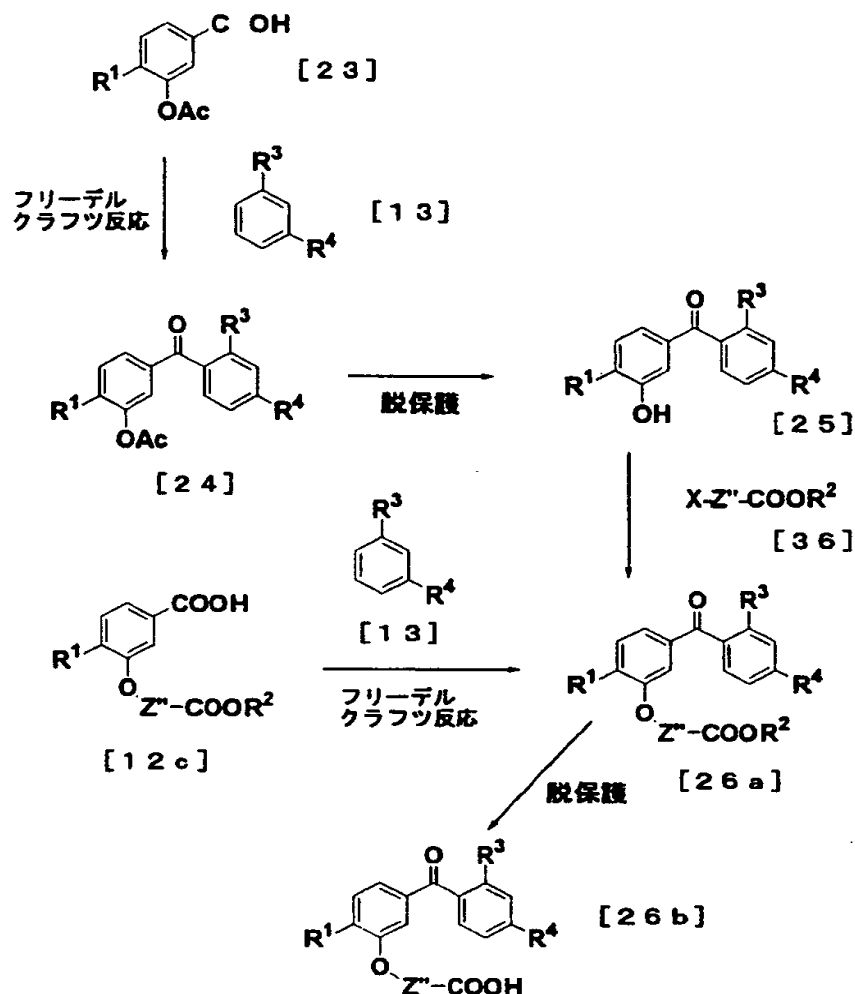
この反応は、通常のアミド化反応を使用すればよく、たとえば、酸クロライドを経由する方法、酸無水物を經由する方法、塩基、縮合剤および添加剤を用いる方法などが挙げられる。たとえば、塩基、縮合剤および添加剤を用いる場合、この反応に用いられる一般式〔22〕の使用量は、一般式〔21a〕の化合物に対

- して1~10倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジンおよびN-メチルモルホリンなどの有機アミン類；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔2 1 a〕の化合物に対して0.5~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルであればよい。
- 5 縮合剤としては、たとえば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびジフェニルホスホリルアジドなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔2 1 a〕の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであればよい。
- 10 添加剤としては、たとえば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびN-ヒドロキシスクシンイミドなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔2 1 a〕の化合物に対して0.5~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；
- 15 ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；並びにジメチルスルホキシド
- 20 などのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-20~150℃、好ましくは、0~120℃で30分間~24時間実施すればよい。

上記の製造法6に記載のX¹およびR^{2,7}に、保護する必要がある基、たとえば、カルボキシル基などがある場合は、適宜、反応前に保護を行い、反応終了後に脱

25 保護を行い目的化合物を得ることができる。

〔製造法7〕



「式中、Acは、アセチル基を； Z'' は、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ を； R^1 、 R^2 （ただし、水素原子を除く。）、 R^3 、 R^4 およびXは、前記したと同様の意味を表す。」

- 5 一般式[23]の化合物から、一般式[24]の化合物を得る反応は、製造法5の一般式[12]から一般式[20a]を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式[25]の化合物は、酸または塩基の存在下または非存在下に一般式[24]の化合物を脱保護反応に付することにより得ることができる。

- 10 この反応で所望に応じて用いられる酸としては、たとえば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびp-トルエンスルホン酸などが挙げられ、その使用量は、一般式[24]の化合物に対して1~50倍モル、好ましくは、10~30倍モルであ

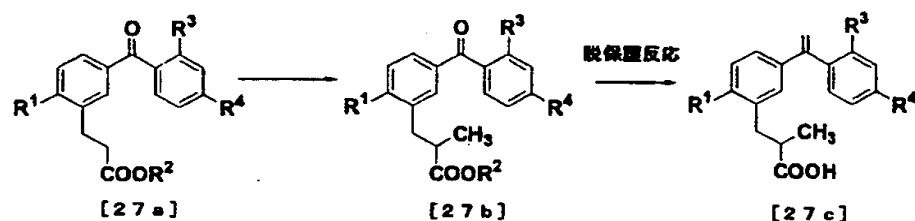
ればよい。また、所望に応じて用いられる塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；
5 並びに水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔24〕の化合物に対して1~50倍モル、好ましくは、1~30倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N、N-ジメチルホルムアミドおよびN、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；酢酸；水；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド
10 類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0~150℃、好ましくは、25~120℃で30分間~24時間実施すればよい。

一般式〔25〕の化合物から一般式〔26a〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔20b〕から一般式〔20c〕を得る操作と同様にして実施すれば
20 よい。

一般式〔26a〕の化合物から、一般式〔26b〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔20c〕から一般式〔20d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔12c〕の化合物から、一般式〔26a〕の化合物を得る反応は、製造法7の一般式〔23〕から一般式〔24〕を得る操作と同様にして実施すれば
25 よい。

〔製造法8a〕



「式中、 R^1 、 R^2 （ただし、水素原子を除く。）、 R^3 および R^4 は、前記したと同様の意味を表す。」

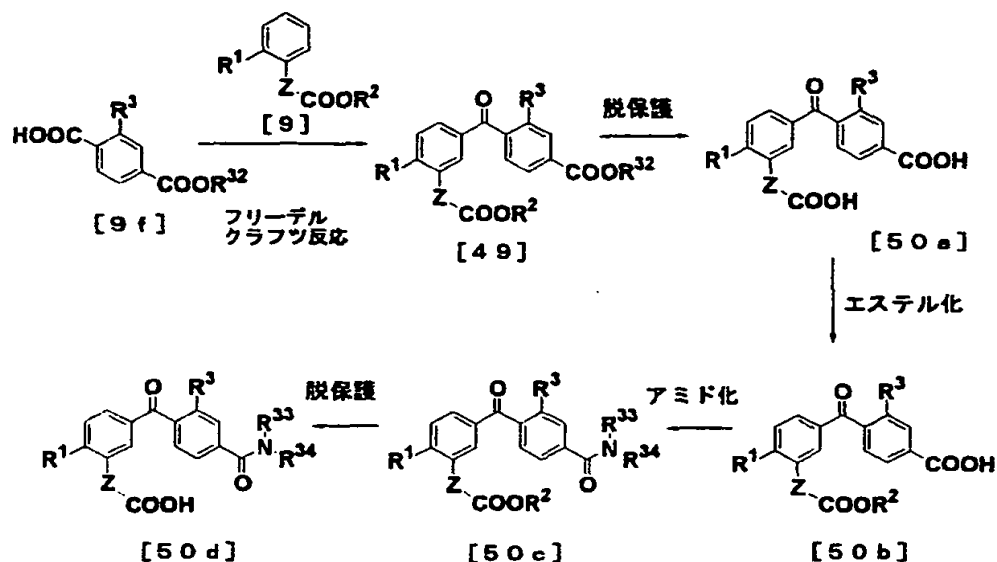
一般式〔27b〕の化合物は、塩基の存在下に一般式〔27a〕の化合物にヨウ化メチル、臭化メチルなどを反応させることにより得ることができる。

この反応に用いられる塩基としては、たとえば、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機リチウム；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；並びに水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリなどが挙げられる。塩基の使用量は、一般式〔27a〕の化合物に対して1~20倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。また、ヨウ化メチル、臭化メチルなどの使用量は、一般式〔27a〕の化合物に対して1~50倍モル、好ましくは、1~20倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、 $-78 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは、 $-60 \sim 120^\circ\text{C}$ で30分間~24時間実施すればよい。

一般式〔27b〕の化合物から、一般式〔27c〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔20c〕から一般式〔20d〕を得る操作と同様にして実施す

ればよい。

[製造法 8 b]



「式中、R³²は、カルボキシル保護基を；R³³およびR³⁴は、同一または異な
 5 って、水素原子またはアルキル、シクロアルキル、アルアルキル、アリールもし
 くは複素環式基を；R¹、R²（ただし、水素原子を除く。）、R³およびZは、前
 記したと同様の意味を表す。」

一般式 [9f] の化合物から、一般式 [49] の化合物を得る反応は、製造法
 5 の一般式 [12] から一般式 [20a] を得る操作と同様にして実施すればよ
 10 い。

一般式 [49] の化合物から、一般式 [50a] の化合物を得る反応は、製造
 法 5 の一般式 [20c] から一般式 [20d] を得る操作と同様にして実施すれ
 ばよい。

一般式 [50b] の化合物は、一般式 [50a] の化合物をエステル化反応に
 15 付することにより得ることができる。

この反応は、通常のエステル化反応を使用すればよく、たとえば、酸クロライ
 ドを経由する方法、酸無水物を經由する方法、塩基およびアルキルハライドを用
 いる方法ならびに縮合剤および添加剤を用いる方法などが挙げられる。たとえば、
 塩基およびアルキルハライドを用いる場合、この反応に用いる塩基としては、た
 20 とえばジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジンおよびN-メチルモ

ルホリンなどの有機アミン類；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔50a〕の化合物に対して0.5～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。この反応で用いられるアルキルハライドとしては、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルおよび臭化ベンジル

5 などが挙げられ、その使用量は、一般式〔50a〕の化合物に対して0.5～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメ

10 チルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、通常0～200℃、好ましくは、5～100℃で10分間～24時間実施すればよい。たとえば、縮合剤および

15 添加剤を用いる場合、メタノール、エタノール、ベンジルアルコールなどのアルコールを縮合剤および添加剤と縮合反応に付すことにより得ることができる。この反応で用いられる縮合剤としては、たとえば、1，1'-カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびジフェニル

20 ホスホリルアジドなどが挙げられる。この反応で用いられる添加剤としては、たとえば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびN-ヒドロキシスクシンイミドなどが挙げられる。この反応で用いられるアルコール、縮合剤および添加剤の使用量は、各々一般式〔50a〕の化合物に対して0.5～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を

25 及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホル

ムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられる。この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、5～100℃で10分間～24時間実施すればよい。

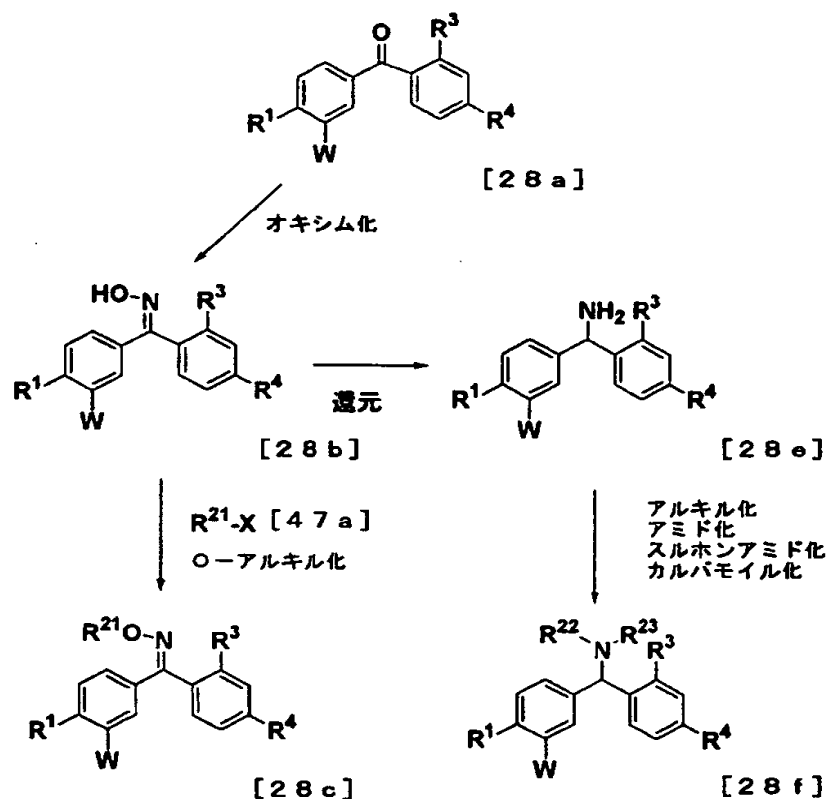
5 一般式〔50c〕の化合物は、一般式〔50b〕の化合物をアミド化反応に付すことにより得ることができる。

この反応は、通常のアミド化反応であり、たとえば、酸クロライドを経由する方法、酸無水物を経由する方法、塩基、縮合剤および添加剤を用いる方法などが挙げられる。たとえば、塩基、縮合剤および添加剤を用いる場合、この反応に用いられるアミンとしては、アンモニア、メチルアミン、ベンジルアミン、アニリン、フェネチルアミン、イソプロピルアミンおよびアミノチアゾールなどの一級アミン；ジメチルアミン、ジエチルアミンおよびジ-*n*-プロピルアミンなどの二級アミンなどがあげられ、その使用量は、一般式〔50b〕の化合物に対して0.5～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。この反応に用いる塩基としては、たとえばジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジンおよびN-メチルモルホリンなどの有機アミン類；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔50b〕の化合物に対して0.5～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびジフェニルホスホリルアジドなどが挙げられ、それらの使用量は、一般式〔50b〕の化合物に対して0.5～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。この反応で用いられる添加剤としては、たとえば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびN-ヒドロキシスクシンイミドなどが挙げられる。この反応で用いられる縮合剤および添加剤の使用量は、各々、一般式〔50b〕の化合物に対して0.5～10倍モル、好ましくは、1～3倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステ

ル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N，N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられる。この反応は、通常、 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ で30分間～24時間実施すればよい。

- 5 一般式〔50c〕の化合物から、一般式〔50d〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔20c〕から一般式〔20d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

〔製造法9〕



- 10 「式中、 R^1 、W、 R^3 、 R^4 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} およびXは、前記したと同様の意味を表す。」

一般式〔28b〕の化合物は、一般式〔28a〕の化合物を塩基存在下または非存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより得ることができる。

- 15 この反応に用いられるヒドロキシルアミン塩酸塩の使用量は、一般式〔28a〕の化合物に対して、1～10倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。この反応に所望に応じて用いられる塩基としては、たとえば、水酸化ナトリウムなど

の水酸化アルカリ；ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジンおよびN-メチルモルホリンなどの有機アミン類；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔28a〕の化合物に対して0.5~20倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；トルエン、ベンゼンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、ニトロメタン、ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-20~150℃、好ましくは、0~120℃で30分間~24時間実施すればよい。

一般式〔28c〕の化合物は、塩基の存在下に一般式〔28b〕の化合物を一般式〔47a〕の化合物とO-アルキル化またはアシル化反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられる一般式〔47a〕の使用量は、一般式〔28b〕の化合物に対して、1~20倍モル、好ましくは、1~4倍モルであればよい。また、この反応に用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類；水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物；並びに炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔28b〕の化合物に対して2~20倍モル、好ましくは、1~4倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステ

ル類；アセトニトリルなどのニトリル類；メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；N，N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、10～150℃で10分間～24時間実施すればよい。

一般式〔28e〕の化合物は、酸、塩基または塩の存在下もしくは非存在下に一般式〔28b〕の化合物を金属触媒水素添加反応を含む還元反応に付すことにより得ることができる。

- 10 この反応で所望に応じて用いられる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化ニッケルおよび塩化アルミニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔28b〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。所望に応じて用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、アンモニア、ピリジンなどが挙げられ、その
- 15 使用量は、一般式〔28b〕の化合物に対して1～1000倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。また、所望に応じて用いられる塩としては、塩化リチウム、塩化マグネシウム、酢酸アンモニウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔28b〕の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン、水素、シクロヘキセン、ジボラン、ナトリウムアマルガムおよびラネーニッケルなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔28b〕の化合物に対して1～20
- 20 倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。また、触媒としては、パラジウム－炭素、パラジウム－ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その
- 25 使用量は、一般式〔28b〕の化合物に対して0.001～1倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、エチルエーテルなどのエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類；トルエ

ン、ベンゼン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；*N,N*-ジメチルホルムアミド；酢酸；ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃から溶媒の還流温度、好ましくは、0～30℃で、30分間～24時間実施すればよい。

一般式〔28f〕の化合物は、塩基の存在下に一般式〔28e〕の化合物をアルキル化、アミド化、スルホンアミド化反応に付すことにより得ることができる。

この反応に用いられるアルキル化剤としては、たとえば、ヨウ化メチルおよびベンジルブロミドなどが挙げられ、アミド化剤としては、たとえば無水酢酸などの酸無水物並びにアセチルクロライドおよびベンゾイルクロライドなどのハロゲン化アシル、スルホンアミド化剤としては、メタンスルホニルクロライドおよびベンゼンスルホニルクロライドなどのハロゲン化スルホニルが挙げられる。これらの反応試剤の使用量は、一般式〔28e〕の化合物に対して、1～20倍モル、

好ましくは、1～4倍モルであればよい。また、この反応に用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類；並びに炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられ、その使用量は、一般式〔28e〕の化合物に対して1～20倍モル、好ましくは、1～4倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、

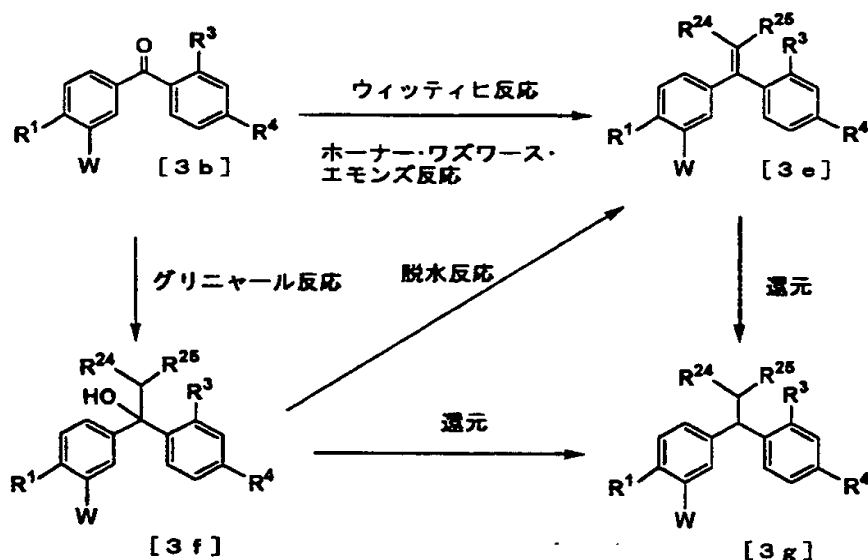
ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、10～150℃で10分間～24時間実施すればよい。また、塩基の存在下に一般式〔28e〕の化合物をトリホスゲンと反応させた後、得られた活性中間体をアンモニア水で処理することにより、カルバモイル化を行

うことができる。トリホスゲンの使用量は、一般式〔28e〕の化合物に対して、0.3～20倍モル、好ましくは、1～4倍モルであればよい。また、この反応に用いられる塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類などが挙げられ、その使用量は、一般式〔28e〕の化合物に対して1～20倍モル、好ましくは、1～4倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類が挙げられる。この反応は、通常、0～70℃、好ましくは、0～30℃で30分間～24時間実施すればよい。

- 10 その後、一般式〔28e〕の化合物に対して、25%アンモニア水1～50v/w、好ましくは、5～15v/wで処理し、カルバモイル体を得ることができる。この反応は、通常、0～100℃、好ましくは、0～30℃で10分間～24時間実施すればよい。

上記の製造法9に記載の化合物中、保護する必要がある基、たとえば、カルボキシル基などがある場合は、反応前に適宜に保護を行った後に反応を行い、反応終了後に脱保護を行い、目的化合物を得ることができる。

〔製造法9a〕



「式中、R¹、W、R³、R⁴、R²⁴およびR²⁵は、前記したと同様の意味を表す。」

- 20 一般式〔3e〕の化合物は、一般式〔3b〕の化合物をウィッティヒ(Wittig)

反応試薬またはホーナー・ワズワース・エモンズ (Honer-Wadsworth-Emmons) 反応試薬と反応させることにより得ることができる。

具体的には、一般式 [3 b] の化合物をオルガニック・シンセシズ・コレクティブ・ボリューム (organic syntheses collective volume)、第 5 巻、第 751~754 5 頁 (1973 年) 記載の方法により合成されるウィッティヒ反応試薬またはオルガニック・シンセシズ・コレクティブ・ボリューム、第 5 巻、第 509~513 頁 (1973 年) 記載の方法により合成されるホーナー・ワズワース・エモンズ反応試薬と反応させることにより得ることができる。

この反応に用いられるウィッティヒ反応試薬、ホーナー・ワズワース・エモンズ 10 反応試薬の使用量は、一般式 [3 b] の化合物に対して 1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類；酢 15 酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；スルホランなどのスルホン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

20 この反応は、通常、-78℃~溶媒の還流温度、好ましくは、0~150℃で、30 分間~24 時間実施すればよい。また、この反応は、不活性気体（例えば、アルゴン、窒素）雰囲気下で行うこともできる。

また、一般式 [3 f] の化合物は、一般式 [3 b] の化合物をグリニャール (Grignard) 反応に付すことにより得ることができる

25 具体的には、一般式 [3 b] の化合物をオルガニック・シンセシズ・コレクティブ・ボリューム、第 1 巻、第 188~190 頁 (1956 年) 記載の方法により合成されるグリニャール (Grignard) 反応試薬と反応させることによって、得ることができる。

この反応に用いられるグリニャール反応試薬の使用量は、一般式 [3 b] の化

合物に対して 1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類；並びにスルホランなどのスルホン類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃~溶媒の還流温度、好ましくは、0~150℃で、30 分間~24 時間実施すればよい。また、この反応は、不活性気体（例えば、アルゴン、窒素）雰囲気下で行うこともできる。

一般式 [3 e] の化合物は、一般式 [3 f] の化合物を酸、塩基または脱水剤の存在下あるいは非存在下に脱水させることによって、得ることができる。

この反応に用いられる酸としては、塩酸、硫酸、リン酸および臭化水素酸などの鉱酸；並びにパラトルエンスルホン酸およびトリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 f] の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ；トリエチルアミンおよび 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデケー 7-エンなどの有機アミン類などが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 f] の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。この反応に用いられる脱水剤としては、五酸化二リンおよびポリリン酸などが挙げられ、その使用量は、一般式 [3 f] の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドおよび N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；スルホランなどのスルホン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-78℃~溶媒の還流温度、好ましくは、0~150℃で、30 分間~

24 時間実施すればよい。また、この反応は、不活性気体（例えば、アルゴン、窒素）雰囲気下で行うこともできる。

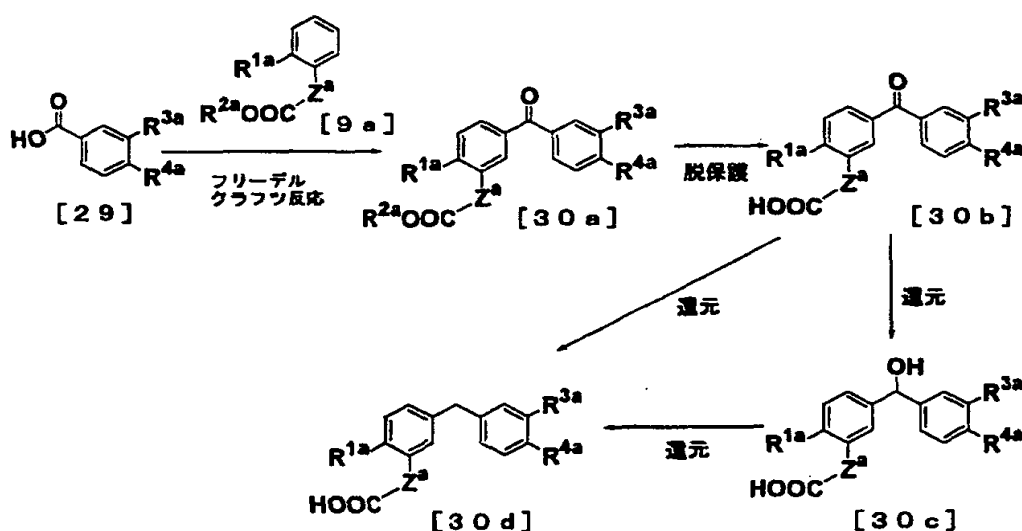
一般式〔3 g〕の化合物は、酸、塩基または塩の存在下あるいは非存在下に、
一般式〔3 e〕の化合物または一般式〔3 f〕の化合物を金属触媒水素添加反応
5 を含む還元反応に付すことにより得ることができる。

この反応で用いられる酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素およびトリフルオロ酢酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 e〕の化合物または一般式〔3 f〕の化合物に対して1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、
10 水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類などが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 e〕の化合物または一般式〔3 f〕の化合物に対し、1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。この反応に用いられる塩としては、塩化リチウムおよび塩化カルシウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 e〕の化合物または一般式〔3
15 f〕の化合物に対して1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。この反応に用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、トリエチルシラン、水素およびシクロヘキセンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 e〕の化合物または一般式〔3 f〕の化合物に対して1~10 倍モル、好ましくは、1~5 倍モルであればよい。この反応に用いられる触媒としては、パラジウム-炭素、パラジウム-ブラックおよび水酸化パラジウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔3 e〕の化合物または一般式〔3 f〕の化合物に対して0.001~1 倍モル、好ましくは、0.01~0.5 倍モルであればよい。この反応に使用
20 される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミドおよびN，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；スル

ホランなどのスルホン類；ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；酢酸；ピリジン並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、 -78°C ～溶媒の還流温度、好ましくは、 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ で、30分間～24時間実施すればよい。

- 5 一般式〔3 e〕、〔3 f〕または〔3 g〕を得る反応において、 $\text{R}^{2,4}$ および R^2 ⁵が保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基あるいは保護されていてもよいアミノ基を含む場合、適宜、保護および脱保護反応に付すことにより目的物を得ることができる。

〔製造法 10〕



10

「式中、 R^{1a} 、 R^{2a} （ただし、水素原子を除く。）、 R^{3a} 、 R^{4a} および Z^a は、前記したと同様の意味を表す。」

- 一般式〔29〕の化合物から、一般式〔30a〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔12〕から一般式〔20a〕を得る操作と同様にして実施すれば
15 よい。

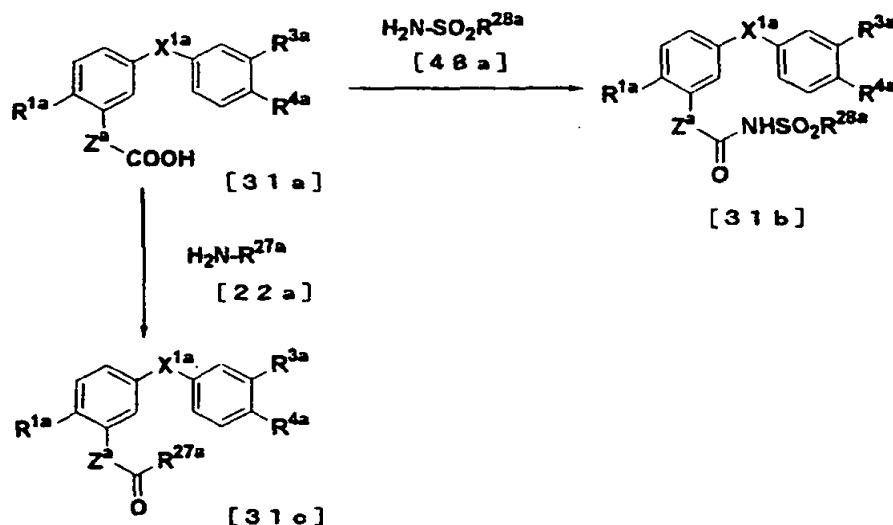
一般式〔30a〕の化合物から、一般式〔30b〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔20c〕から一般式〔20d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

- 一般式〔30b〕の化合物から、一般式〔30c〕の化合物を得る反応は、製造法2の一般式〔3b〕から一般式〔3c〕を得る操作と同様にして実施すれば
20

よい。

一般式〔30b〕および〔30c〕の化合物から、一般式〔30d〕の化合物を得る反応は、製造法2の一般式〔3b〕および一般式〔3c〕から一般式〔3d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

5 〔製造法11〕



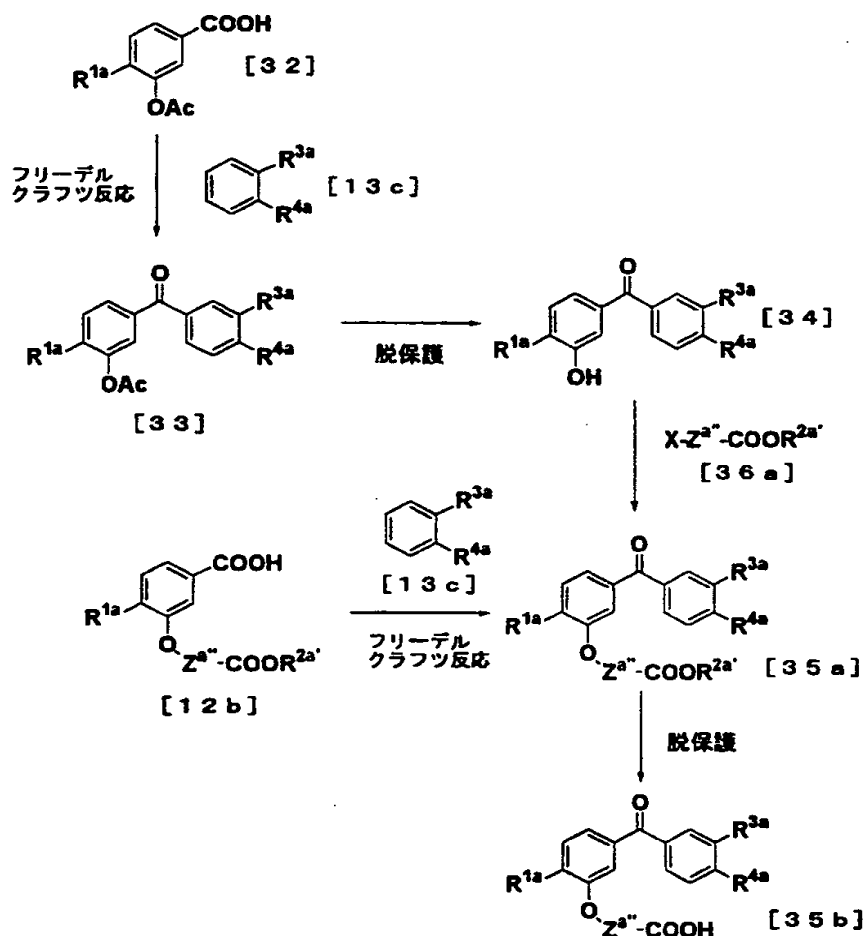
「式中、 R^{1a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{27a} 、 R^{28a} 、 X^{1a} および Z^a は、前記したと同様の意味を表す。」

一般式〔31a〕の化合物から、一般式〔31b〕の化合物を得る反応は、製造法6の一般式〔21a〕から一般式〔21b〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔31a〕の化合物から、一般式〔31c〕の化合物を得る反応は、製造法6の一般式〔21a〕から一般式〔21c〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

15 上記の製造法11に記載の X^{1a} または R^{27a} に保護する必要がある基、たとえば、カルボキシル基などがある場合は、反応前に適宜、保護を行った後に反応を行い、反応終了後に脱保護を行い目的化合物を得ることができる。

〔製造法12〕



「式中、Acは、アセチル基を；Z^{a''}は、-CH₂-または-CH₂-CH₂-を；R^{1a}、R^{2a'}（ただし、水素原子を除く。）、R^{3a}、R^{4a}およびXは、前記したと同様の意味を表す。」

- 5 一般式[32]の化合物から、一般式[33]の化合物を得る反応は、製造法5の一般式[12]から一般式[20a]を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式[33]の化合物から、一般式[34]の化合物を得る反応は、製造法7の一般式[24]から一般式[25]を得る操作と同様にして実施すればよい。

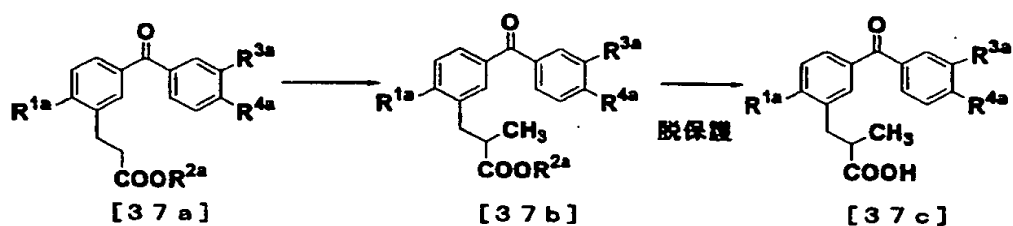
- 10 一般式[34]の化合物から、一般式[35a]の化合物を得る反応は、製造法7の一般式[25]から一般式[26a]を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式[35a]の化合物から、一般式[35b]の化合物を得る反応は、製造法7の一般式[26a]から一般式[26b]を得る操作と同様にして実施す

ればよい。

一般式〔12b〕の化合物から、一般式〔35a〕の化合物を得る反応は、製造法12の一般式〔32〕から一般式〔33〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

5 〔製造法13〕

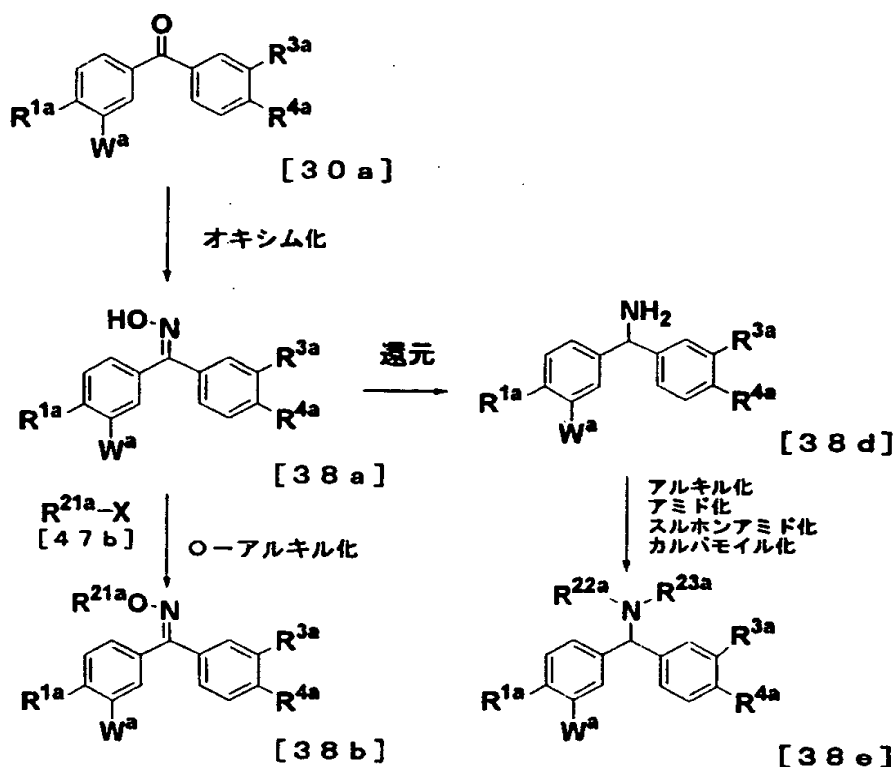


「式中、 R^{1a} 、 R^{2a} （ただし、水素原子を除く。）、 R^{3a} および R^{4a} は、前記したと同様の意味を表す。」

一般式〔37a〕の化合物から、一般式〔37b〕の化合物を得る反応は、製造法8aの一般式〔27a〕から一般式〔27b〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔37b〕の化合物から、一般式〔37c〕の化合物を得る反応は、製造法8aの一般式〔27b〕から一般式〔27c〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

15 〔製造法14〕



「式中、 R^{1a} 、 W^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{21a} 、 R^{22a} 、 R^{23a} および X は、前記したと同様の意味を表す。」

一般式 [30a] の化合物から、一般式 [38a] の化合物を得る反応は、製造法 9 の一般式 [28a] から一般式 [28b] を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [38a] の化合物から、一般式 [38b] の化合物を得る反応は、製造法 9 の一般式 [28b] から一般式 [28c] を得る操作と同様にして実施すればよい。

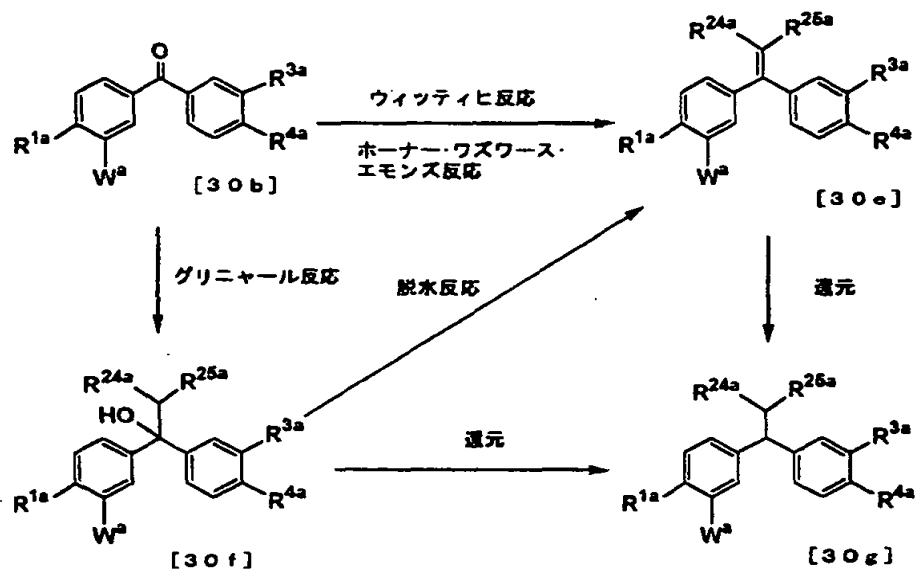
一般式 [38a] の化合物から、一般式 [38d] の化合物を得る反応は、製造法 9 の一般式 [28b] から一般式 [28e] を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [38d] の化合物から、一般式 [38e] の化合物を得る反応は、製造法 9 の一般式 [28e] から一般式 [28f] を得る操作と同様にして実施すればよい。

上記の製造法 14 に記載の化合物中、保護する必要がある基、たとえば、カルボキシル基などがある場合は、反応前に適宜に保護を行った後に反応を行い、反

応終了後に脱保護を行い、目的化合物を得ることができる。

[製造法 14 a]



「式中、 R^{1a} 、 W^a 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{24a} および R^{25a} は、前記したと同様の意味を表す。」

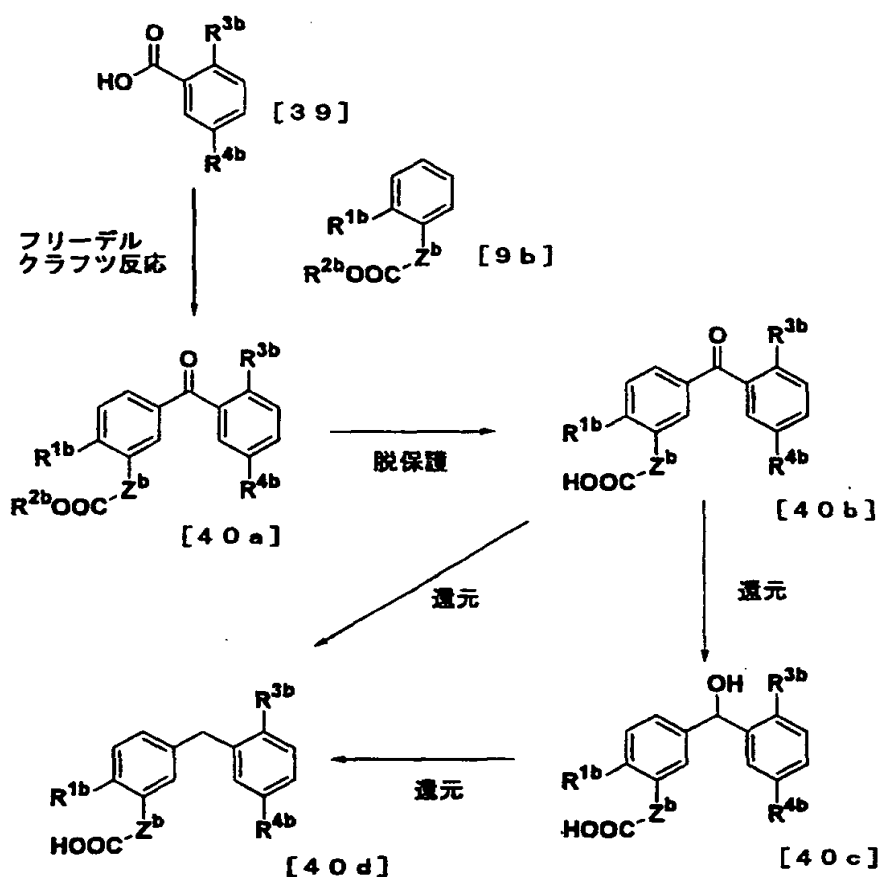
一般式 [30b] の化合物から、一般式 [30e] の化合物を得る反応は、製造法 9 a の一般式 [3b] の化合物から、一般式 [3e] の化合物を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [30b] の化合物から、一般式 [30f] の化合物を得る反応は、製造法 9 a の一般式 [3b] の化合物から、一般式 [3f] の化合物を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [30e] の化合物および一般式 [30f] の化合物から、一般式 [30g] の化合物を得る反応は、製造法 9 a の一般式 [3e] の化合物および一般式 [3f] の化合物から一般式 [3g] の化合物を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [30e]、[30f] または [30g] を得る反応において、 R^{24a} および R^{25a} が保護されていてもよいガルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基あるいは保護されていてもよいアミノ基を含む場合、適宜、保護および脱保護反応に付すことにより目的物を得ることができる。

[製造法 15]



「式中、 R^{1b} 、 R^{2b} （ただし、水素原子を除く。）、 R^{3b} 、 R^{4b} および Z^b は、前記したと同様の意味を表す。」

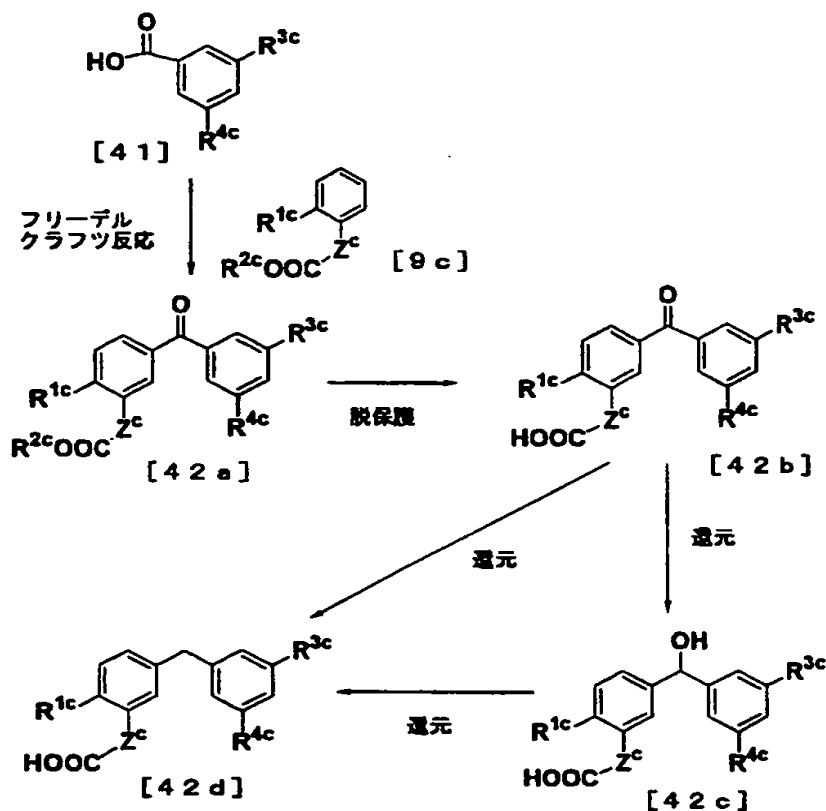
一般式 [39] の化合物から、一般式 [40a] の化合物を得る反応は、製造
5 法 10 の一般式 [29] から一般式 [30a] を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [40a] の化合物から、一般式 [40b] の化合物を得る反応は、製造
法 10 の一般式 [30a] から一般式 [30b] を得る操作と同様にして実施
すればよい。

10 一般式 [40b] の化合物から、一般式 [40c] の化合物を得る反応は、製造
法 10 の一般式 [30b] から一般式 [30c] を得る操作と同様にして実施
すればよい。

一般式 [40b] および一般式 [40c] の化合物から、一般式 [40d] の
化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [30b] および一般式 [30c] の
15 化合物から、一般式 [30d] を得る操作と同様にして実施すればよい。

[製造法 16]



「式中、 R^{1c} 、 R^{2c} （ただし、水素原子を除く。）、 R^{3c} 、 R^{4c} および Z^c は、前記したと同様の意味を表す。」

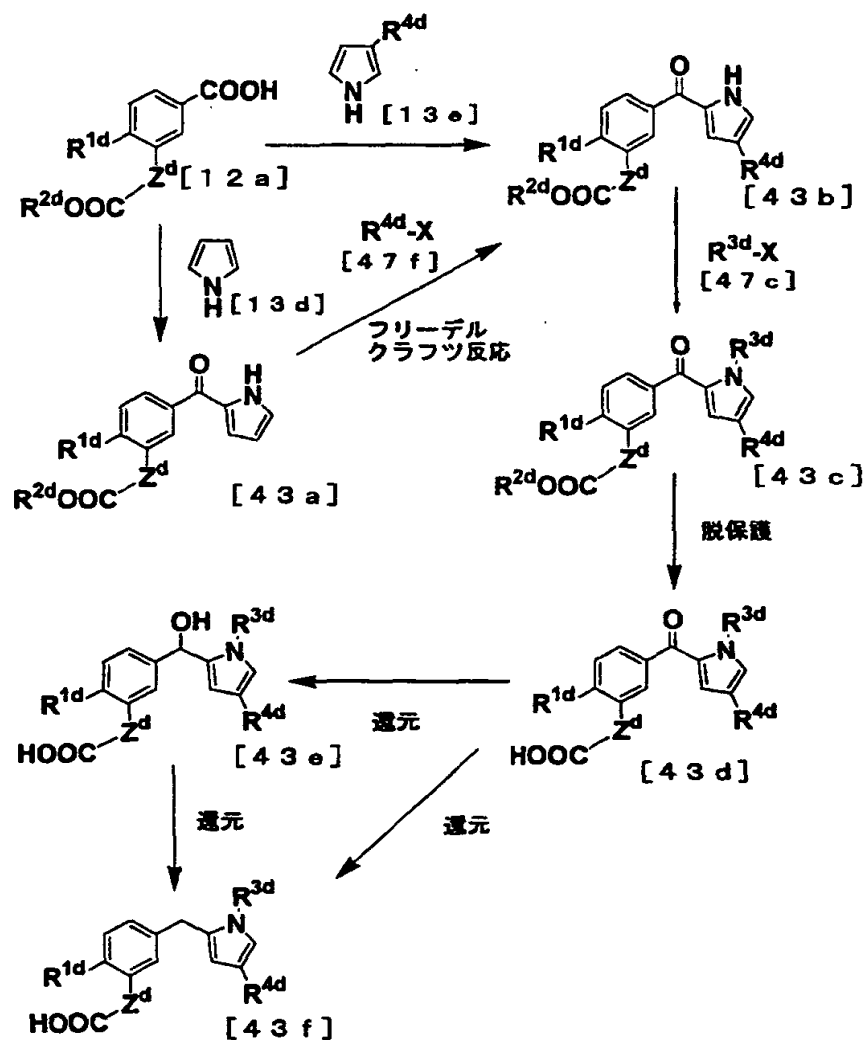
- 5 一般式 [41] の化合物から、一般式 [42a] の化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [29] から一般式 [30a] を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [42a] の化合物から、一般式 [42b] の化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [30a] から一般式 [30b] を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [42b] の化合物から、一般式 [42c] の化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [30b] から一般式 [30c] を得る操作と同様にして実施すればよい。

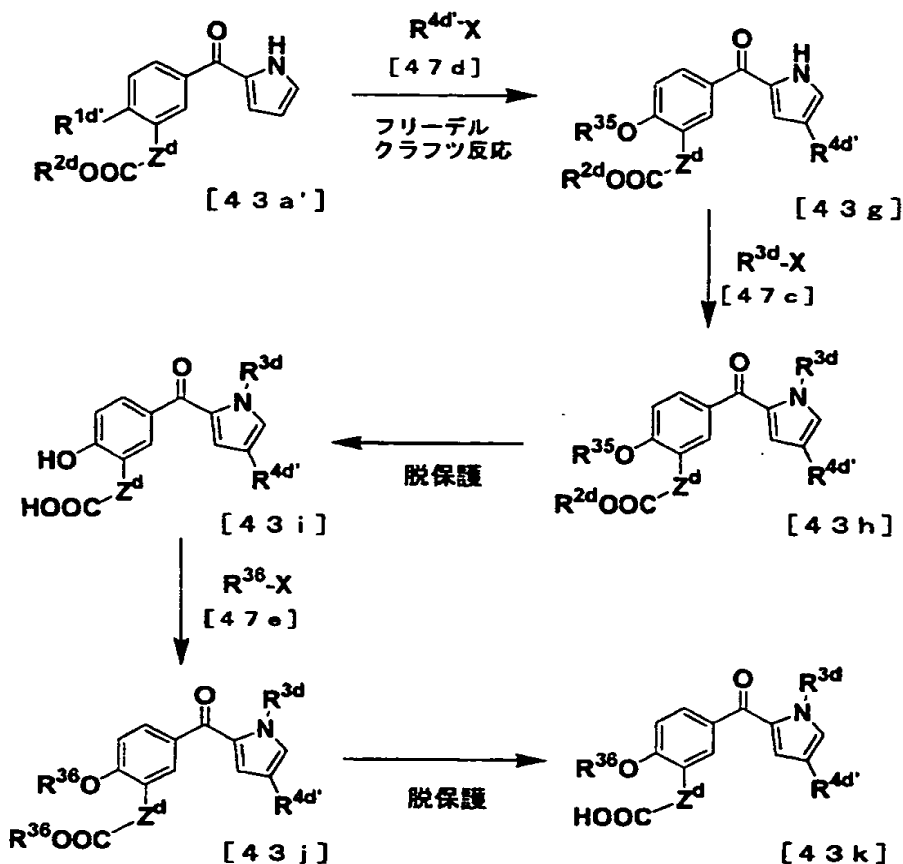
- 15 一般式 [42b] および一般式 [42c] の化合物から、一般式 [42d] の化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [30b] および一般式 [30c] から一般式 [30d] を得る操作と同様にして実施すればよい。

[製造法 17]



「式中、 R^{1d} 、 R^{2d} （ただし、水素原子を除く。）、 R^{3d} 、 R^{4d} 、 Z^d およびXは、前記と同様の意味を表す。」

5 [製造法 17a]



「式中、 $R^{1d'}$ は、アルコキシル基を； R^{35} は、水素原子もしくはアシル基を； R^{36} は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルアルキル基を； $R^{4d'}$ は、アシル基を； R^{2d} (ただし、水素原子を除く。)、 R^{3d} 、 X および Z^d は、前記したと同様の意味を表す。」

一般式 [43a] の化合物は、一般式 [12a] の化合物の酸塩化物または酸無水物と一般式 [13d] の化合物を塩基の存在下、反応させることにより得ることができる。

この反応で使用する一般式 [12a] の化合物の酸塩化物または酸無水物は、一般式 [12a] の化合物を塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、無水酢酸、クロロギ酸エチルなどの活性化剤と反応させることにより得ることができ、その使用量は、一般式 [12a] の化合物に対して 1~10 倍モル、好ましくは、1~2 倍モルであればよい。ここで使用する一般式 [13d] の化合物は、一般式 [12a] の化合物に対して、1~20 倍モル、好ましくは、1~5 倍モルであればよい。この反応に用いられる塩基としては、たとえば、*n*-ブチルリチウム、メ

チルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどの有機リチウム；メチルマグネシウムブロミドなどの有機マグネシウムなどが挙げられる。塩基の使用量は、一般式〔12a〕の化合物に対して1~20倍モル、好ましくは、1~3倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。

- 10 この反応は、通常、-78~150℃、好ましくは、-78~30℃で30分間~24時間実施すればよい。

一般式〔43a〕の化合物から、一般式〔43b〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔12〕から一般式〔20a〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

- 15 一般式〔12a〕の化合物から、一般式〔43b〕の化合物を得る反応は、製造法17の一般式〔12a〕の化合物から一般式〔43a〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔43c〕の化合物は、塩基の存在下に一般式〔43b〕の化合物を一般式〔47c〕の化合物とアルキル化反応に付すことにより得ることができる。

- 20 この反応に用いられる〔47c〕の使用量は、一般式〔43b〕の化合物に対して、1~20倍モル、好ましくは、1~4倍モルであればよい。また、この反応に用いられる塩基としては、たとえば、*n*-ブチルリチウム、フェニルリチウムおよびリチウムジイソプロピルアミドなどの有機リチウム；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；並びに水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔43b〕の化合物に対して2~20倍モル、好ましくは、1~4倍モルであればよい。この反応で用いられる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼ
- 25

さないものであれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸メチルおよび酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；メタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコール類；N，N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；ならびにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、 $-78\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-50\sim 120^{\circ}\text{C}$ で10分間～24時間実施すればよい。

一般式〔4 3 c〕の化合物から、一般式〔4 3 d〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔2 0 c〕から一般式〔2 0 d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔4 3 d〕の化合物から、一般式〔4 3 e〕の化合物を得る反応は、製造法2の一般式〔3 b〕から一般式〔3 c〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔4 3 d〕および一般式〔4 3 e〕の化合物から、一般式〔4 3 f〕の化合物を得る反応は、製造法2の一般式〔3 b〕および一般式〔3 c〕の化合物から、一般式〔3 d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔4 3 a'〕の化合物から、一般式〔4 3 g〕の化合物を得る反応は、製造法17の一般式〔4 3 a〕から一般式〔4 3 b〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔4 3 g〕の化合物から、一般式〔4 3 h〕の化合物を得る反応は、製造法17の一般式〔4 3 b〕から一般式〔4 3 c〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式〔4 3 h〕の化合物から、一般式〔4 3 i〕の化合物を得る反応は、製造法17の一般式〔4 3 c〕から一般式〔4 3 d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

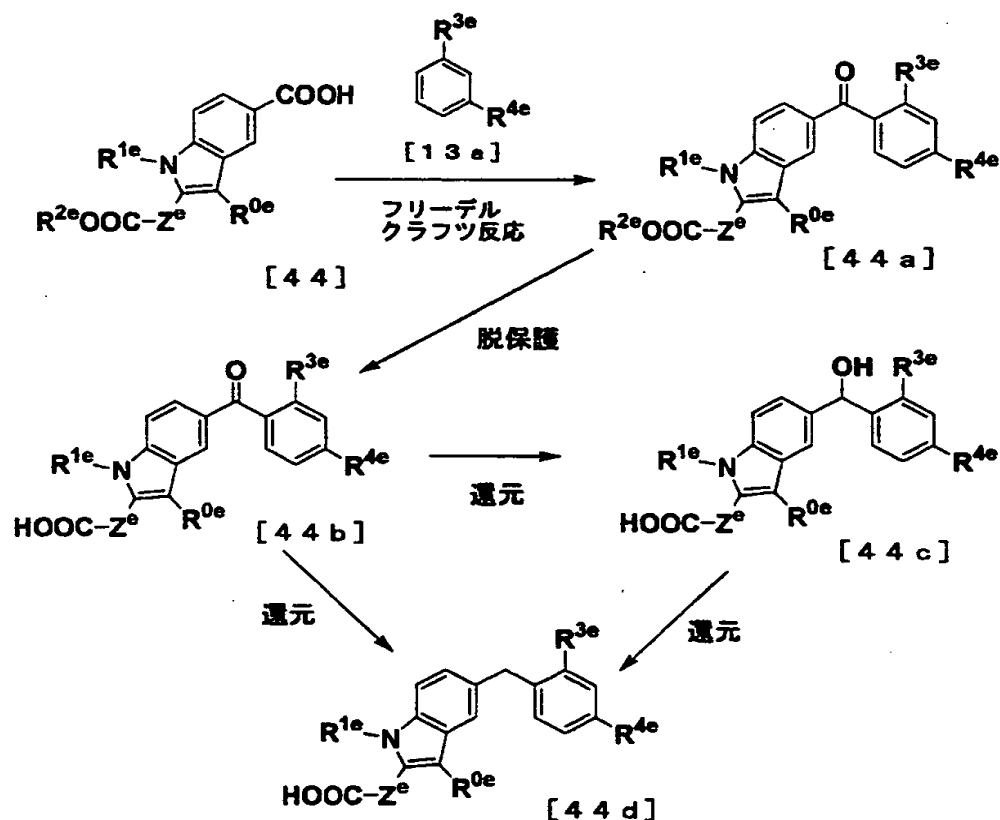
一般式〔4 3 j〕の化合物は、一般式〔4 3 i〕の化合物をO－アルキル化反

応に付すことにより得ることができる。

一般式〔43 i〕の化合物から、一般式〔43 j〕の化合物を得る反応は、製造法9の一般式〔28 b〕の化合物から一般式〔28 c〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

- 5 一般式〔43 j〕の化合物から、一般式〔43 k〕の化合物を得る反応は、製造法5の一般式〔20 c〕から一般式〔20 d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

〔製造法18〕



- 10 「式中、 R^{0e} 、 R^{1e} 、 R^{2e} （ただし、水素原子を除く。）、 R^{3e} 、 R^{4e} および Z^e は、前記したと同様の意味を表す。」

一般式〔44〕の化合物から、一般式〔44 a〕の化合物を得る反応は、製造法10の一般式〔29〕の化合物から、一般式〔30 a〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

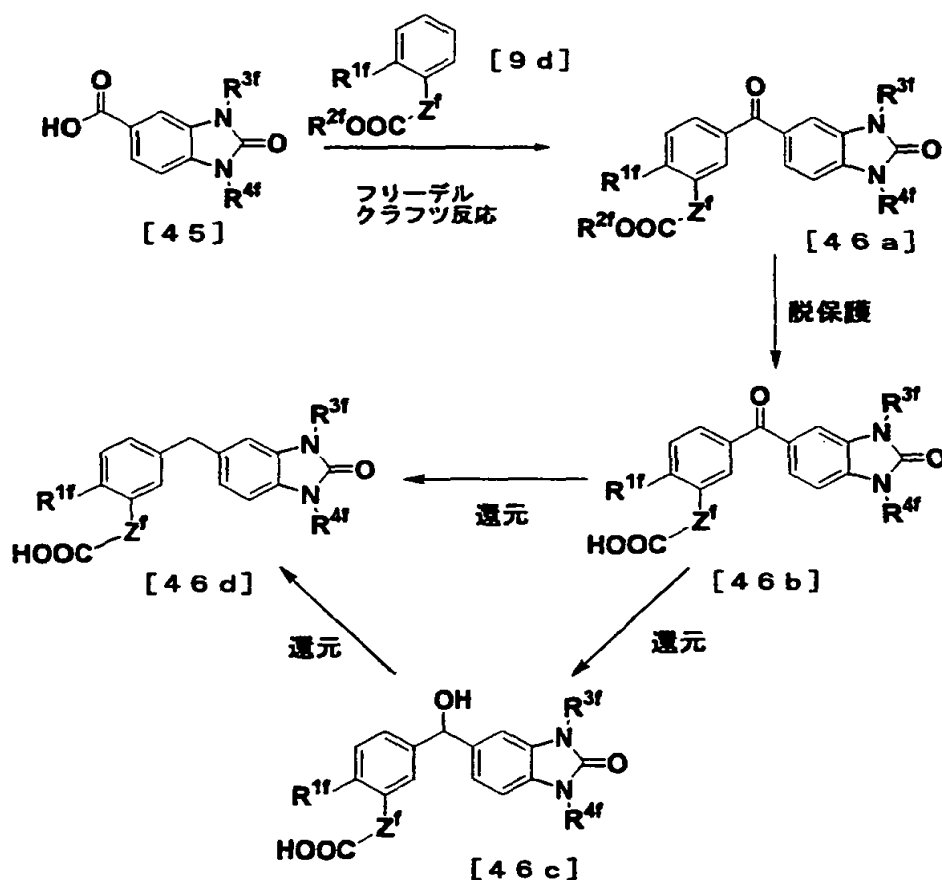
- 15 一般式〔44 a〕の化合物から、一般式〔44 b〕の化合物を得る反応は、製

造法 10 の一般式 [30a] の化合物から、一般式 [30b] を得る操作と同様にして実施すればよい。

一般式 [44b] の化合物から、一般式 [44c] の化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [30b] の化合物から、一般式 [30c] を得る操作と同様
5 にして実施すればよい。

一般式 [44b] および一般式 [44c] の化合物から、一般式 [44d] の化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [30b] および一般式 [30c] の化合物から、一般式 [30d] を得る操作と同様にして実施すればよい。

[製造法 19]



10

「式中、 R^{1f} 、 R^{2f} (ただし、水素原子を除く。)、 R^{3f} 、 R^{4f} および Z^f は、前記したと同様の意味を表す。」

一般式 [45] の化合物から、一般式 [46a] の化合物を得る反応は、製造法 10 の一般式 [29] の化合物から、一般式 [30a] を得る操作と同様にし

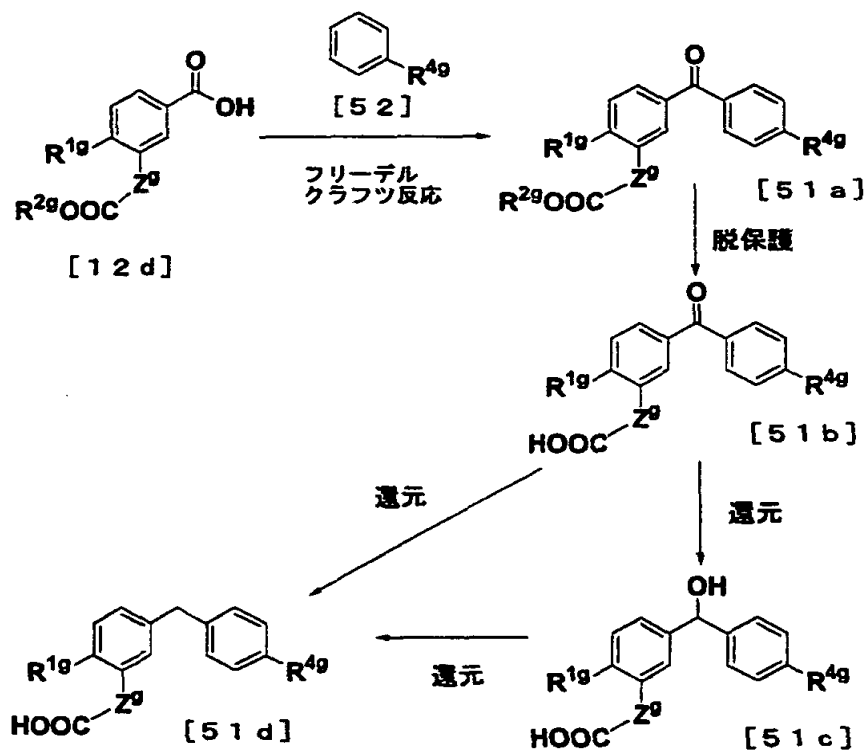
て実施すればよい。

一般式〔46a〕の化合物から、一般式〔46b〕の化合物を得る反応は、製造法10の一般式〔30a〕の化合物から、一般式〔30b〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

- 5 一般式〔46b〕の化合物から、一般式〔46c〕の化合物を得る反応は、製造法10の一般式〔30b〕の化合物から、一般式〔30c〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

- 10 一般式〔46b〕および一般式〔46c〕の化合物から、一般式〔46d〕の化合物を得る反応は、製造法10の一般式〔30b〕および一般式〔30c〕の化合物から、一般式〔30d〕を得る操作と同様にして実施すればよい。

〔製造法20〕



「式中、 R^{1g} 、 R^{2g} （ただし、水素原子を除く。）、 R^{4g} および Z^g は、前記したと同様の意味を表す。」

- 15 一般式〔12d〕の化合物から、一般式〔51a〕の化合物を得る反応は、製造法2の一般式〔12〕から一般式〔3a〕を得る操作と同様にして実施すれば

よい。

一般式 [5 1 a] の化合物から、一般式 [5 1 b] の化合物を得る反応は、製造法 2 の一般式 [3 a] から一般式 [3 b] を得る操作と同様にして実施すればよい。

- 5 一般式 [5 1 b] の化合物から、一般式 [5 1 c] の化合物を得る反応は、製造法 2 の一般式 [3 b] から一般式 [3 c] を得る操作と同様にして実施すればよい。

- 一般式 [5 1 b] および一般式 [5 1 c] の化合物から、一般式 [5 1 d] の化合物を得る反応は、製造法 2 の一般式 [3 b] および一般式 [3 c] の化合物
10 から、一般式 [3 d] を得る操作と同様にして、実施すればよい。

- 上記した製造法で使用する化合物において、塩の形態を取りうる化合物は、塩として使用することもでき、それらの塩としては、たとえば、式 1 のファーマコフォーに適合する化合物、一般式 [2]、[2 b]、[3]、[4]、[5]、[a]、
[b]、[c]、[d]、[e]、[f] および [g] の化合物の塩で説明したと同様の
15 塩が挙げられる。

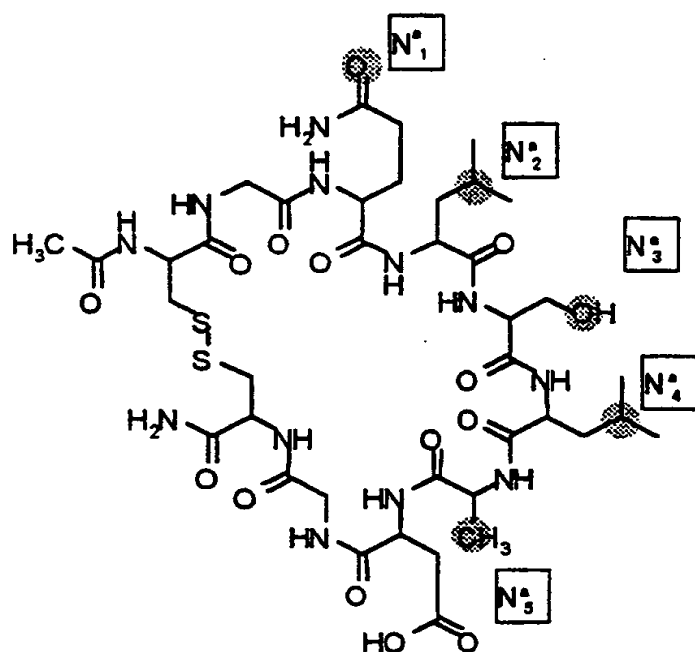
- 上記した製造法で使用する化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶が存在する場合、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。また、上記した製造法で使用する化合物において、保護しうる置換基、たとえば、
20 アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基またはカルボキシル基などを有している化合物は、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

- 本発明化合物を医薬として用いる場合、通常製剤化に使用される賦形剤、担体
25 および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経

口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.1~100mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

つぎに、本発明の代表的化合物のファーマコフォーとの適合性について説明する。以下の表中の距離の単位はオングストロームである。

5 たとえば、実施例3の(5)の



「式中、枠内の N^a_1 、 N^a_2 、 N^a_3 、 N^a_4 および N^a_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

10 の環状ペプチドは、図中の N^a_1 、 N^a_2 、 N^a_3 、 N^a_4 および N^a_5 が以下の表38の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表39で示される局所安定構造が存在する。

【表38】

15 対応原子 性質

N^a_1 水素結合受容基中の水素結合受容原子

N^a_2	疎水性基
N^a_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
N^a_4	疎水性基
N^a_5	疎水性基

5 -----

【表 3 9】

対応原子 距離

10 $N^a_1 - N^a_2$ 10.23

$N^a_1 - N^a_3$ 11.89

$N^a_1 - N^a_4$ 6.69

$N^a_1 - N^a_5$ 12.21

$N^a_2 - N^a_3$ 6.35

15 $N^a_2 - N^a_4$ 9.73

$N^a_2 - N^a_5$ 10.54

$N^a_3 - N^a_4$ 7.75

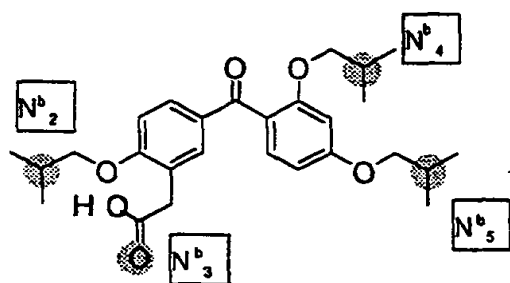
$N^a_3 - N^a_5$ 5.31

$N^a_4 - N^a_5$ 5.85

20 -----

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 5 原子で一致する。

たとえば、実施例 7 の化合物である



「式中、枠内の N^b_2 、 N^b_3 、 N^b_4 および N^b_5 は、黒丸で示される原子を示し、こ

の原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」
 の化合物は、図中の N^{b_2} 、 N^{b_3} 、 N^{b_4} および N^{b_5} が以下の表 4 0 の性質を有し、
 また、各々の原子間の距離が、表 4 1 で示される局所安定構造が存在する。

【表 4 0】

5	-----
	対応原子 性質

	N^{b_2} 疎水性基
	N^{b_3} 水素結合受容基中の水素結合受容原子
10	N^{b_4} 疎水性基
	N^{b_5} 疎水性基

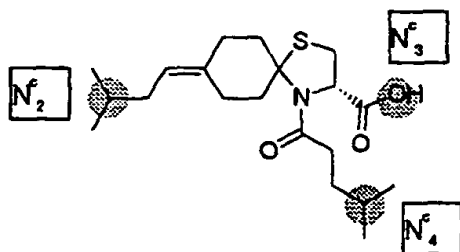
【表 4 1】

15	対応原子 距離

	$N^{b_2} - N^{b_3}$ 6.55
	$N^{b_2} - N^{b_4}$ 10.89
	$N^{b_2} - N^{b_5}$ 13.10
20	$N^{b_3} - N^{b_4}$ 8.61
	$N^{b_3} - N^{b_5}$ 7.64
	$N^{b_4} - N^{b_5}$ 6.59

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

25 たとえば、実施例 4 の化合物である



「式中、枠内の N^c_2 、 N^c_3 および N^c_4 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の N_2 、 N_3 および N_4 に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の N^c_2 、 N^c_3 および N^c_4 が、以下の表42の性質を有し、また、

5 各々の原子間の距離が、表43で示される局所安定構造が存在する。

【表42】

対応原子		性質

10	N^c_2	疎水性基
	N^c_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N^c_4	疎水性基

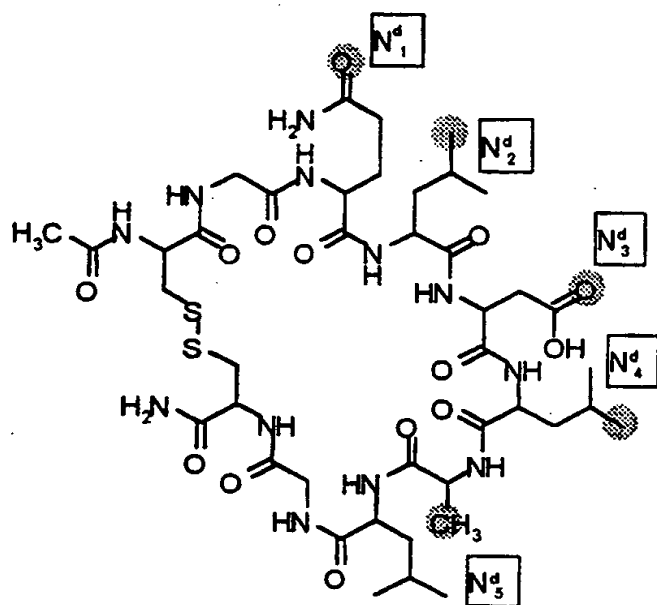
【表43】

15	-----	
	対応原子	距離

	$N^c_2 - N^c_3$	9.07
	$N^c_2 - N^c_4$	10.08
20	$N^c_3 - N^c_4$	4.85

よって、この化合物は、ファーマコフォーに3原子で一致する。

たとえば、実施例3の(1)の



「式中、枠内の N^d_1 、 N^d_2 、 N^d_3 、 N^d_4 および N^d_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

- 5 の環状ペプチドは、図中の N^d_1 、 N^d_2 、 N^d_3 、 N^d_4 および N^d_5 が、以下の表 4 4 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 4 5 で示される局所安定構造が存在する。

【表 4 4】

10	対応原子	性質
	N^d_1	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N^d_2	疎水性基
	N^d_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
15	N^d_4	疎水性基
	N^d_5	疎水性基

【表 4 5】

対応原子 距離

$N^{d_1} - N^{d_2}$ 10.23

$N^{d_1} - N^{d_3}$ 10.24

5 $N^{d_1} - N^{d_4}$ 3.63

$N^{d_1} - N^{d_5}$ 9.03

$N^{d_2} - N^{d_3}$ 5.97

$N^{d_2} - N^{d_4}$ 11.84

$N^{d_2} - N^{d_5}$ 12.23

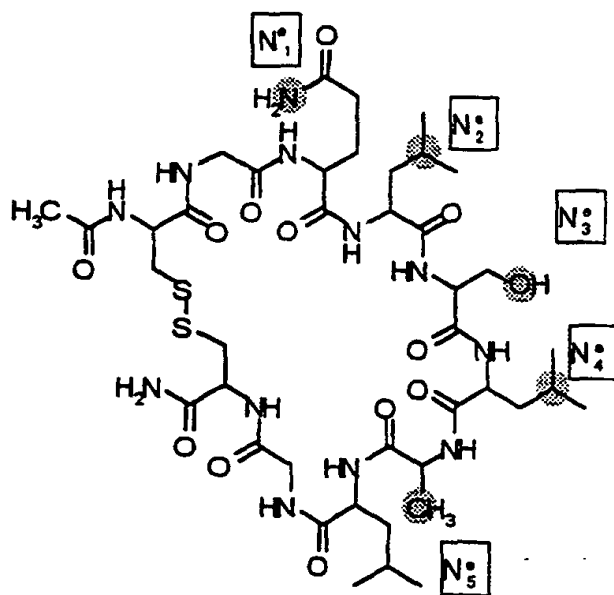
10 $N^{d_3} - N^{d_4}$ 9.90

$N^{d_3} - N^{d_5}$ 7.86

$N^{d_4} - N^{d_5}$ 6.18

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

15 たとえば、実施例3の(2)の



「式中、枠内の N°_1} 、 N°_2} 、 N°_3} 、 N°_4} および N°_5} は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味

する」

の環状ペプチドは、図中の N^e_1 、 N^e_2 、 N^e_3 、 N^e_4 および N^e_5 が、以下の表46の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表47で示される局所安定構造が存在する。

5 【表46】

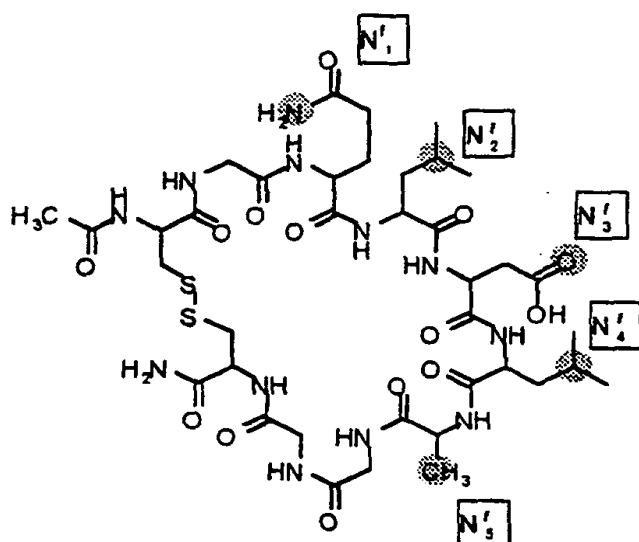
対応原子		性質
<hr/>		
	N^e_1	水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子
10	N^e_2	疎水性基
	N^e_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N^e_4	疎水性基
	N^e_5	疎水性基

15 【表47】

対応原子		距離
<hr/>		
	$N^e_1 - N^e_2$	7.72
20	$N^e_1 - N^e_3$	12.14
	$N^e_1 - N^e_4$	9.41
	$N^e_1 - N^e_5$	15.29
	$N^e_2 - N^e_3$	7.61
	$N^e_2 - N^e_4$	9.29
25	$N^e_2 - N^e_5$	11.00
	$N^e_3 - N^e_4$	6.18
	$N^e_3 - N^e_5$	3.65
	$N^e_4 - N^e_5$	7.54

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

たとえば、実施例3の(3)の



「式中、枠内の N^f_1 、 N^f_2 、 N^f_3 、 N^f_4 および N^f_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する。」

の環状ペプチドは、図中の N^f_1 、 N^f_2 、 N^f_3 、 N^f_4 および N^f_5 が、以下の表48の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表49で示される局所安定構造が存在する。

10 【表48】

対応原子	性質
N^f_1	水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子
N^f_2	疎水性基
N^f_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
N^f_4	疎水性基
N^f_5	疎水性基

【表 4 9】

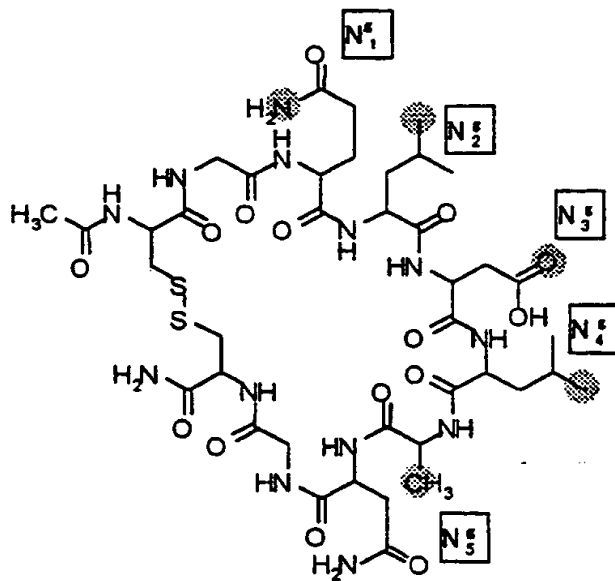
対応原子 距離

5	$N^{f_1} - N^{f_2}$	8.44
	$N^{f_1} - N^{f_3}$	13.51
	$N^{f_1} - N^{f_4}$	9.76
	$N^{f_1} - N^{f_5}$	14.87
	$N^{f_2} - N^{f_3}$	8.46
10	$N^{f_2} - N^{f_4}$	9.77
	$N^{f_2} - N^{f_5}$	11.20
	$N^{f_3} - N^{f_4}$	6.66
	$N^{f_3} - N^{f_5}$	5.17
	$N^{f_4} - N^{f_5}$	7.13

15 -----

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 5 原子で一致する。

たとえば、実施例 3 の (4) の



「式中、枠内の N^g_1 、 N^g_2 、 N^g_3 、 N^g_4 および N^g_5 は、黒丸で示される原子を示

し、この原子は、式 1 中の N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

の環状ペプチドは、図中の $N^{\#}_1$ 、 $N^{\#}_2$ 、 $N^{\#}_3$ 、 $N^{\#}_4$ および $N^{\#}_5$ が、以下の表 5 0 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 5 1 で示される局所安定構造が存在する。

【表 5 0】

対応原子	性質
10	$N^{\#}_1$ 水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子 $N^{\#}_2$ 疎水性基 $N^{\#}_3$ 水素結合受容基中の水素結合受容原子 $N^{\#}_4$ 疎水性基 $N^{\#}_5$ 疎水性基

15

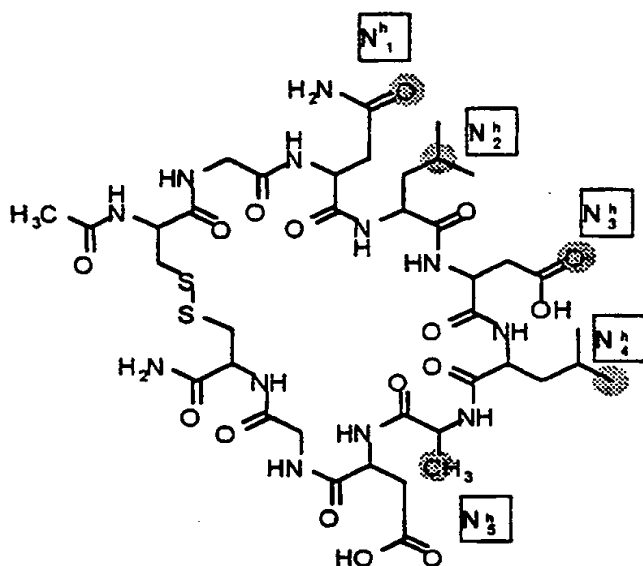
【表 5 1】

対応原子	距離
20	$N^{\#}_1 - N^{\#}_2$ 11.24 $N^{\#}_1 - N^{\#}_3$ 13.23 $N^{\#}_1 - N^{\#}_4$ 12.01 $N^{\#}_1 - N^{\#}_5$ 14.86 $N^{\#}_2 - N^{\#}_3$ 4.35 $N^{\#}_2 - N^{\#}_4$ 11.87 $N^{\#}_2 - N^{\#}_5$ 10.66 $N^{\#}_3 - N^{\#}_4$ 9.39 $N^{\#}_3 - N^{\#}_5$ 7.09 $N^{\#}_4 - N^{\#}_5$ 6.59

25

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 5 原子で一致する。

たとえば、実施例 3 の (6) の



- 5 「式中、枠内の N^h_1 、 N^h_2 、 N^h_3 、 N^h_4 および N^h_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

10 の環状ペプチドは、図中の N^h_1 、 N^h_2 、 N^h_3 、 N^h_4 および N^h_5 が、以下の表 5 2 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 5 3 で示される局所安定構造が存在する。

【表 5 2】

対応原子 性質

15	N^h_1	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N^h_2	疎水性基
	N^h_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N^h_4	疎水性基
	N^h_5	疎水性基

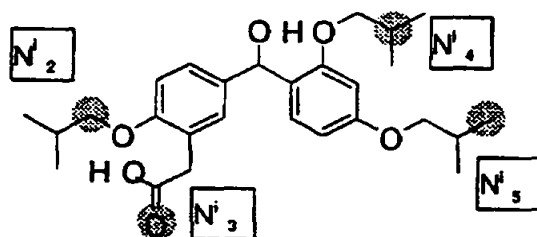
【表 5 3】

対応原子 距離

5	-----
	$N^{h_1} - N^{h_2}$ 5.63
	$N^{h_1} - N^{h_3}$ 9.79
	$N^{h_1} - N^{h_4}$ 8.79
	$N^{h_1} - N^{h_5}$ 13.51
10	$N^{h_2} - N^{h_3}$ 8.26
	$N^{h_2} - N^{h_4}$ 9.19
	$N^{h_2} - N^{h_5}$ 11.29
	$N^{h_3} - N^{h_4}$ 6.95
	$N^{h_3} - N^{h_5}$ 4.27
15	$N^{h_4} - N^{h_5}$ 8.07

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 5 原子で一致する。

たとえば、実施例 9 の化合物である



- 20 「式中、枠内の N^{i_2} 、 N^{i_3} 、 N^{i_4} および N^{i_5} は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」
 の化合物は、図中の N^{i_2} 、 N^{i_3} 、 N^{i_4} および N^{i_5} が、以下の表 5 4 の性質を有し、
 また、各々の原子間の距離が、表 5 5 で示される局所安定構造が存在する。

【表 5 4】

対応原子 性質

	N^{i_2}	疎水性基
	N^{i_3}	水素結合受容基中の水素結合受容原子
5	N^{i_4}	疎水性基
	N^{i_5}	疎水性基

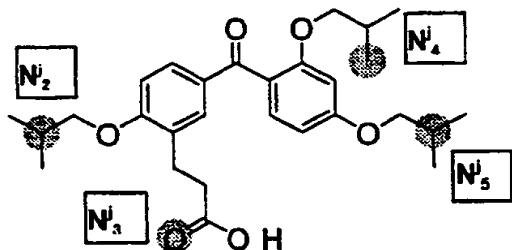
【表 5 5】

10 対応原子 距離

	$N^{i_2} - N^{i_3}$	4.44
	$N^{i_2} - N^{i_4}$	6.97
	$N^{i_2} - N^{i_5}$	13.22
15	$N^{i_3} - N^{i_4}$	5.19
	$N^{i_3} - N^{i_5}$	9.74
	$N^{i_4} - N^{i_5}$	7.06

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

20 たとえば、実施例 12 の化合物である



「式中、枠内の N^{i_2} 、 N^{i_3} 、 N^{i_4} および N^{i_5} は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の N^{i_2} 、 N^{i_3} 、 N^{i_4} および N^{i_5} が、以下の表 5 6 の性質を有し、

25 また、各々の原子間の距離が、表 5 7 で示される局所安定構造が存在する。

【表 5 6】

対応原子	性質
5	N^{j_2} 疎水性基
	N^{j_3} 水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N^{j_4} 疎水性基
	N^{j_5} 疎水性基

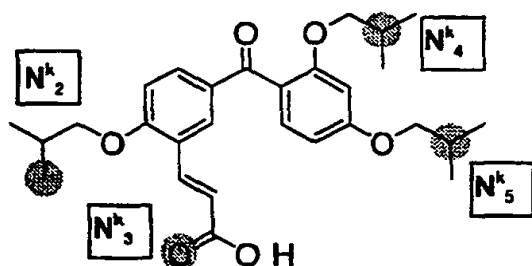
10 【表 5 7】

対応原子	距離
	$N^{j_2} - N^{j_3}$ 3.87
15	$N^{j_2} - N^{j_4}$ 8.33
	$N^{j_2} - N^{j_5}$ 9.42
	$N^{j_3} - N^{j_4}$ 8.12
	$N^{j_3} - N^{j_5}$ 9.45
	$N^{j_4} - N^{j_5}$ 4.80

20

よって、この化合物は、ファーマコフォーに4原子で一致する。

たとえば、実施例13の化合物である



「式中、枠内の N^{k_2} 、 N^{k_3} 、 N^{k_4} および N^{k_5} は、黒丸で示される原子を示し、こ

の原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」
 の化合物は、図中の N^k_2 、 N^k_3 、 N^k_4 および N^k_5 が、以下の表 5 8 の性質を有し、
 また、各々の原子間の距離が、表 5 9 で示される局所安定構造が存在する。

【表 5 8】

5	-----
	対応原子 性質

	N^k_2 疎水性基
	N^k_3 水素結合受容基中の水素結合受容原子
10	N^k_4 疎水性基
	N^k_5 疎水性基

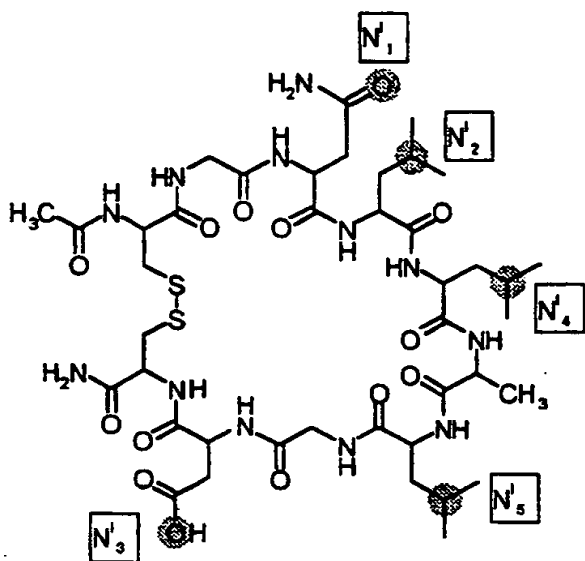
【表 5 9】

15	対応原子 距離

	$N^k_2 - N^k_3$ 7.63
	$N^k_2 - N^k_4$ 13.26
	$N^k_2 - N^k_5$ 13.28
20	$N^k_3 - N^k_4$ 10.39
	$N^k_3 - N^k_5$ 9.48
	$N^k_4 - N^k_5$ 7.68

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

25 たとえば、実施例 3 の (10) の



「式中、枠内の N'^1 、 N'^2 、 N'^3 、 N'^4 および N'^5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

- 5 の環状ペプチドは、図中の N'^1 、 N'^2 、 N'^3 、 N'^4 および N'^5 が、以下の表 6 0 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 6 1 で示される局所安定構造が存在する。

【表 6 0】

10	対応原子	性質
	N'^1	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N'^2	疎水性基
	N'^3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
15	N'^4	疎水性基
	N'^5	疎水性基

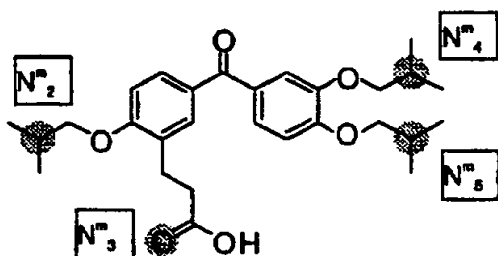
【表 6 1】

対応原子 距離

	$N^{1_1} - N^{1_2}$	5.33
	$N^{1_1} - N^{1_3}$	12.02
5	$N^{1_1} - N^{1_4}$	8.40
	$N^{1_1} - N^{1_5}$	12.16
	$N^{1_2} - N^{1_3}$	9.33
	$N^{1_2} - N^{1_4}$	8.42
	$N^{1_2} - N^{1_5}$	10.53
10	$N^{1_3} - N^{1_4}$	8.88
	$N^{1_3} - N^{1_5}$	7.77
	$N^{1_4} - N^{1_5}$	4.36

よって、この化合物は、ファーマコフォーに5原子で一致する。

15 たとえば、実施例47の化合物である



「式中、枠内の $N^{\#}_2$ 、 $N^{\#}_3$ 、 $N^{\#}_4$ および $N^{\#}_5$ は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の $N^{\#}_2$ 、 $N^{\#}_3$ 、 $N^{\#}_4$ および $N^{\#}_5$ が、以下の表62の性質を有し、

20 また、各々の原子間の距離が、表63で示される局所安定構造が存在する。

【表62】

対応原子 性質

25 $N^{\#}_2$ 疎水性基

$N^{\#}_3$ 水素結合受容基中の水素結合受容原子

$N^{\#}_4$ 疎水性基

$N^{\#}_5$ 疎水性基

5 【表 6 3】

対応原子 距離

$N^{\#}_2 - N^{\#}_3$ 6.51

10 $N^{\#}_2 - N^{\#}_4$ 12.58

$N^{\#}_2 - N^{\#}_5$ 12.01

$N^{\#}_3 - N^{\#}_4$ 9.00

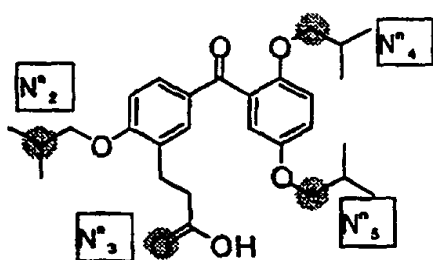
$N^{\#}_3 - N^{\#}_5$ 5.85

$N^{\#}_4 - N^{\#}_5$ 6.47

15

よって、この化合物は、ファーマコフォーに4原子で一致する。

たとえば、実施例43の化合物である



「式中、枠内の $N^{\#}_2$ 、 $N^{\#}_3$ 、 $N^{\#}_4$ および $N^{\#}_5$ は、黒丸で示される原子を示し、こ
 20 の原子は、式1中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」
 の化合物は、図中の $N^{\#}_2$ 、 $N^{\#}_3$ 、 $N^{\#}_4$ および $N^{\#}_5$ が、以下の表64の性質を有し、
 また、各々の原子間の距離が、表65で示される局所安定構造が存在する。

【表 6 4】

対応原子 性質

N°_2 疎水性基

N°_3 水素結合受容基中の水素結合受容原子

5 N°_4 疎水性基

N°_5 疎水性基

【表 6 5】

10 対応原子 距離

$N^{\circ}_2 - N^{\circ}_3$ 8.37

$N^{\circ}_2 - N^{\circ}_4$ 8.72

$N^{\circ}_2 - N^{\circ}_5$ 12.02

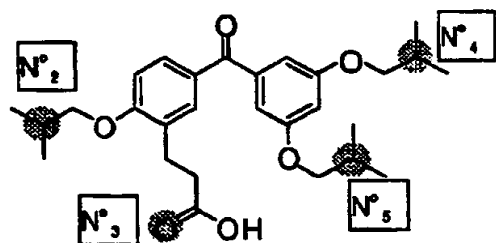
15 $N^{\circ}_3 - N^{\circ}_4$ 6.80

$N^{\circ}_3 - N^{\circ}_5$ 5.39

$N^{\circ}_4 - N^{\circ}_5$ 7.43

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

20 たとえば、実施例 4 1 の化合物である



「式中、枠内の N°_2 、 N°_3 、 N°_4 および N°_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の N°_2 、 N°_3 、 N°_4 および N°_5 が、以下の表 6 6 の性質を有し、

また、各々の原子間の距離が、表 6 7 で示される局所安定構造が存在する。

【表 6 6】

対応原子 性質

5		
	N°_2	疎水性基
	N°_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N°_4	疎水性基
	N°_5	疎水性基

10

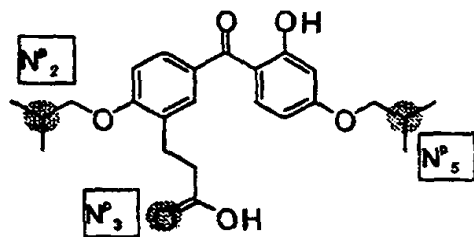
【表 6 7】

対応原子 距離

15	$N^{\circ}_2 - N^{\circ}_3$	8.29
	$N^{\circ}_2 - N^{\circ}_4$	8.47
	$N^{\circ}_2 - N^{\circ}_5$	12.68
	$N^{\circ}_3 - N^{\circ}_4$	5.66
	$N^{\circ}_3 - N^{\circ}_5$	6.43
20	$N^{\circ}_4 - N^{\circ}_5$	8.08

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

たとえば、実施例 3 8 の化合物である



25 「式中、枠内の N°_2 、 N°_3 および N°_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子

は、式 1 中の N_2 、 N_3 および N_5 に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の N^p_2 、 N^p_3 および N^p_5 が、以下の表 6 8 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 6 9 で示される局所安定構造が存在する。

【表 6 8】

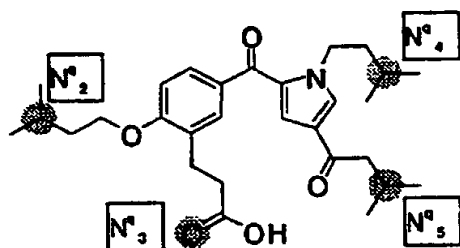
5	-----
対応原子	性質
-----	-----
N^p_2	疎水性基
N^p_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
10	N^p_5 疎水性基

【表 6 9】

対応原子	距離
-----	-----
$N^p_2 - N^p_3$	6.26
$N^p_2 - N^p_5$	12.96
$N^p_3 - N^p_5$	6.97

20 よって、この化合物は、ファーマコフォーに 3 原子で一致する。

たとえば、実施例 8 8 の化合物である



「式中、枠内の N^q_2 、 N^q_3 、 N^q_4 および N^q_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」

25 の化合物は、図中の N^q_2 、 N^q_3 、 N^q_4 および N^q_5 が、以下の表 7 0 の性質を有し、

また、各々の原子間の距離が、表 7 1 で示される局所安定構造が存在する。

【表 7 0】

対応原子 性質

5

N^q_2 疎水性基
 N^q_3 水素結合受容基中の水素結合受容原子
 N^q_4 疎水性基
 N^q_5 疎水性基

10

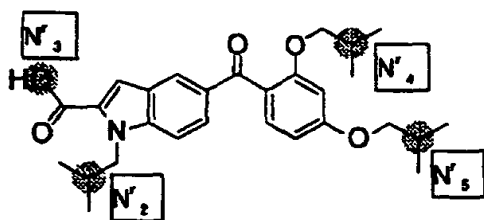
【表 7 1】

対応原子 距離

15 $N^q_2 - N^q_3$ 6.15
 $N^q_2 - N^q_4$ 10.68
 $N^q_2 - N^q_5$ 11.31
 $N^q_3 - N^q_4$ 7.84
 $N^q_3 - N^q_5$ 9.12
 20 $N^q_4 - N^q_5$ 8.15

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

たとえば、実施例 8 2 の化合物である



25 「式中、枠内の N^r_2 、 N^r_3 、 N^r_4 および N^r_5 は、黒丸で示される原子を示し、こ

の原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」
 の化合物は、図中の N^{r_2} 、 N^{r_3} 、 N^{r_4} および N^{r_5} が、以下の表 7 2 の性質を有し、
 また、各々の原子間の距離が、表 7 3 で示される局所安定構造が存在する。

【表 7 2】

5	-----
	対応原子 性質

	N^{r_2} 疎水性基
	N^{r_3} 水素結合受容基中の水素結合受容原子
10	N^{r_4} 疎水性基
	N^{r_5} 疎水性基

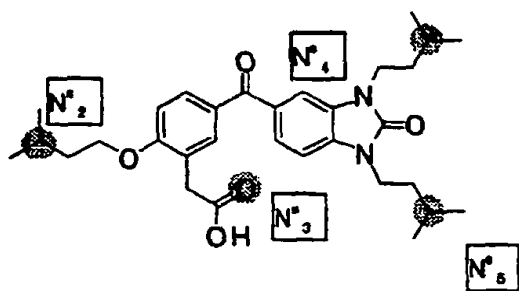
【表 7 3】

15	対応原子 距離

	$N^{r_2} - N^{r_3}$ 5.41
	$N^{r_2} - N^{r_4}$ 8.10
	$N^{r_2} - N^{r_5}$ 12.32
20	$N^{r_3} - N^{r_4}$ 6.45
	$N^{r_3} - N^{r_5}$ 9.56
	$N^{r_4} - N^{r_5}$ 5.58

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

25 たとえば、実施例 9 0 の化合物である



「式中、枠内の N^s_2 、 N^s_3 、 N^s_4 および N^s_5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式1中の N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 に対応する原子を意味する」
 の化合物は、図中の N^s_2 、 N^s_3 、 N^s_4 および N^s_5 が、以下の表74の性質を有し、
 5 また、各々の原子間の距離が、表75で示される局所安定構造が存在する。

【表74】

対応原子	性質
------	----

10	N^s_2	疎水性基
	N^s_3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
	N^s_4	疎水性基
	N^s_5	疎水性基

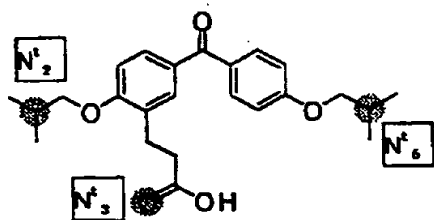
15 【表75】

対応原子	距離
------	----

	$N^s_2 - N^s_3$	5.11
20	$N^s_2 - N^s_4$	13.14
	$N^s_2 - N^s_5$	10.85
	$N^s_3 - N^s_4$	8.81
	$N^s_3 - N^s_5$	5.95
	$N^s_4 - N^s_5$	5.59

よって、この化合物は、ファーマコフォーに 4 原子で一致する。

たとえば、実施例 25 (8) の化合物である



- 5 「式中、枠内の N'^2 、 N'^3 および N'^5 は、黒丸で示される原子を示し、この原子は、式 1 中の N_2 、 N_3 および N_5 に対応する原子を意味する」

の化合物は、図中の N'^2 、 N'^3 および N'^5 が、以下の表 7 6 の性質を有し、また、各々の原子間の距離が、表 7 7 で示される局所安定構造が存在する。

【表 7 6】

10

対応原子	性質
N'^2	疎水性基
N'^3	水素結合受容基中の水素結合受容原子
N'^5	疎水性基

15

【表 7 7】

対応原子	距離
$N'^2 - N'^3$	5.83
$N'^2 - N'^5$	13.01
$N'^3 - N'^5$	7.79

20

- 25 よって、この化合物は、ファーマコフォーに 3 原子で一致する。

つぎに、本発明の代表的化合物についての薬理作用を説明する。

〔試験方法〕

試験例 1 A P - 1 とその認識配列の結合反応に対する作用(ELISA)

ヒーラ (Hela) 細胞より調製した転写因子 A P - 1 を含む核抽出タンパク質を
5 ヘpes緩衝液 (20mM ヘpesー水酸化カリウム (pH7.9)、0.5mM エチレンジアミン
四酢酸、50mM 塩化カリウム、10%グリセロール) 中、96 ウェル ELISA プレートに
固相化し (100ng/ウェル)、洗浄後、牛血清由来アルブミンによりブロッキング
処理を行った後、核抽出タンパク質を用いたバインディングアッセイに使用した。

また、DNA との結合部位を含む J u n ペプチド並びに N 末端にグリシン 4 残
10 基を介してビオチンを標識した F o s ペプチド [ネイチャー (Nature)、第 373
巻、第 257-261 頁、1995 年] を合成し、各々、トリス緩衝液 [20mM トリスー塩酸
(pH7.5)、50mM 塩化カリウム、1mM エチレンジアミン四酢酸、10mM 塩化マグネシ
ウム、1mM ジチオスレイトール、0.5M グアニジン塩酸、30%グリセロール] に溶解
後、等モル量混和し、A P - 1 複合体 (F o s / J u n ペプチド) として使用し
15 た。A P - 1 複合体は、アビジン固相化を行った 96 ウェル ELISA プレートに添加
し (10pmol/ウェル)、洗浄した後、牛血清由来アルブミンによりブロッキング処
理を行い、A P - 1 複合体を用いたバインディングアッセイに使用した。

これら 2 種類の固相化 A P - 1 を基に、委託合成した A P - 1 結合配列 (3'
- T G A G T C A - 5') を含むジゴキシゲニン標識した二本鎖オリゴヌクレオチ
20 ド (22mer) を結合反応溶液 [ヘpes緩衝液または 25mM トリスー塩酸 (pH7.9)、
0.5mM エチレンジアミン四酢酸、0.05% ノニデット P - 4 0 (Nonidet P-40)、10%
グリセロール] 中で、サンプル存在下および非存在下に室温で 30~60 分間反応さ
せた。反応終了後、未結合の標識オリゴヌクレオチドを 0.05% の Tween-20 を含
むヘpes緩衝液で洗浄除去した。ついで、ペルオキシダーゼ標識の抗ジゴキシゲ
25 ニン抗体を添加し、A P - 1 に結合した標識オリゴヌクレオチドと反応させた。
過剰の抗体を 0.05% の Tween-20 を含むヘpes緩衝液で洗浄除去後、オルトフェ
ニレンジアミンを基質として過酸化水素を含む 100mM クエン酸緩衝液 (pH5.0) 中
で一定時間反応させ、硫酸水溶液を各ウェルに添加した後、吸光度 (492nm) を測
定した。サンプル非存在下で得られる吸光度を 100% としてサンプル存在下で得

られる吸光度からサンプルの阻害率を算出した。

結果を表 7 8 および表 7 9 に示す。

【表 7 8】

F o s / J u n ペプチドを用いた ELISA での結果

5	実施例番号	阻害率 (%)	
		200 μ M	500 μ M
10	4	8	15
	7	14	46
	8	9	20
	9	23	37
	1 2	24	90
	1 3	43	96
15	1 4	21	90
	1 5	19	64
	1 6	21	65
	2 5 (5)	39	98
	2 5 (8)	27	79
20	3 7 (7)	4	22
	3 8	18	91
	4 1	27	78
	4 3	28	72
	4 7	35	92
25	5 3	30	79
	5 7	13	62
	5 8	22	88
	6 8 (2)	78	96
	6 8 (8)	24	94

7 3	18	74
8 2	28	97
8 8	29	72
9 0	26	96

5 -----

実施例番号 1 2、1 5、2 5 (5) および 4 3 は、実施例 1 7 の方法に準じ、ナトリウム塩とした後、測定を行った。また、実施例番号 6 8 (8) は、2 つの異性体の内、極性の低いものについて測定を行った。

【表 7 9】

10 核抽出タンパク質を用いた ELISA での結果

実施例番号 阻害率 (%)

100 μ M

15	2	81
	3 (2)	94
	3 (3)	43
	3 (4)	64
	3 (5)	43
20	3 (6)	42
	3 (7)	74
	3 (8)	64
	3 (9)	48
	3 (1 0)	76
25	3 (1 1)	48

本試験系において F o s / J u n ペプチドを用いた場合は、500 μ M で 10 % 以上の阻害を示す化合物が好ましく、核抽出タンパク質を用いた場合は、100 μ M で 10 % 以上の阻害を示す化合物が好ましい。

試験例 2 マウスの II 型コラーゲン関節炎

マウスの II 型コラーゲン関節炎に対する実施例 1 2 の化合物の効果を試験した。8 週齢の雄性 DBA/1J マウス(日本チャールス・リバー)を使用した。0.1mol/L 酢酸に溶解した 2mg/mL ウシ II 型コラーゲン溶液(高研)に等量のフロインド完全アジュバント(ナカライテスク)を加え、エマルジョンを作製し、0.2ml を尾根部皮内に注射した。初回接種時から 22 日めに同様の処置を行い、関節炎を誘発した。化合物は、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、100mg/kg を 22 日めから 36 日めまで 1 日 1 回経口投与した。なお、コントロール群(陰性対照群)には、0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。関節炎の強さは、変化なしを 0 点、1、2 指関節の腫脹もしくは手根部・足根部関節のみの軽い腫脹を 1 点、それ以上の関節に腫脹・発赤のみられるものを 2 点、前肢又は後肢全体にわたって明らかな腫脹が認められるものを 3 点とし、四肢の合計の満点を 12 点とする関節炎スコアとして評価した。関節・骨破壊の程度は、37 日めに四肢の X 線写真を撮影し、第 2~5 指間関節、第 1~5 中手指及び中足指関節、踵骨については骨破壊像の有無により 0 または 1 点、手根部及び足根部については破壊の程度により 0~3 点で評価し、四肢で最高 50 点の関節・骨破壊スコアとした。

初回接種時から 37 日めの結果は、コントロール群の関節炎スコアが 8、関節・骨破壊スコアが 26 に対して、化合物投与群では、各々 3、10 であり、それぞれコントロール群に対し、63%、62%の抑制が見られた。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれら実施例に限定されない。

アミノ酸残基は、IUPAC および IUB の定める 3 文字表記を使用する。また、特に定義しない場合は、L 体を意味する。また、以下の略号は、以下の意味を表す。

Fmoc: 9-フルオレニルメトキシカルボニル

PyBOP: ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノーホスフォニウムヘキサフルオロフォスフェート

HOBt: N-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1 水和物

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

DIEA: N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DCM: ジクロロメタン

TFA: トリフルオロ酢酸

5 DMSO: ジメチルスルホキシド

Cys(Trt): S-トリチル-L-システイン

Asp(tBu): L-アスパラギン酸 β -tert-ブチルエステル

Ac: アセチル

Me: メチル

10 Et: エチル

nPr: n-プロピル

iPr: イソプロピル

iBu: イソブチル

iAm: イソアミル

15 Ph: フェニル

Py: ピリジル

(4-NO₂)PhCH₂: パラニトロベンジル

CDCl₃: 重クロロホルム

d₆-DMSO: 重ジメチルスルホキシド

20 また、(Cys¹-Cys¹⁰) は、1 番目と 10 番目の Cys 残基の間にジスルフィド結合を有し、(Cys²-Cys¹¹) は、2 番目と 11 番目の Cys 残基の間にジスルフィド結合を有することを意味する。

HPLC 精製は、以下の条件で行った。

カラム: YMC PROTEIN-RP(250×20mm I.D.)

25 溶出速度: 8.0ml/min

検出波長: UV 230nm

溶出溶媒: CH₃CN(10-30%) in 0.1% TFA-H₂O (30 分間)

シリカゲルカラムクロマトグラフィーの担体は、BW-127ZH(富士シリシア化学製)を使用した。

実施例 1

Rink amide MBHA 樹脂 1.82g(0.55mmol/g)に DMF を加え、樹脂を膨潤させた後、20%ピペリジン/DMF 溶液 15ml を加え、20 分間振とうし、Fmoc 基を除去する。得られた樹脂を DMF で 6 回洗浄後、Fmoc-Cys(Trt)-OH 1.46g、HOBt 0.38g、PyBOP 1.30g
 5 および DMF 12ml、DIEA 0.87ml を順次加え、60 分間振とうさせる。反応液を濾去した後、樹脂を DMF で 6 回洗浄する。同様の操作で、C 端側から順次アミノ酸(Fmoc アミノ酸誘導体は、順に、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Gln-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH を順次使用する。)を縮合させる。ペプチド主鎖構築後、20%
 10 ピペリジン/DMF 溶液で Fmoc 基を脱保護し、DMF-DCM(1:1)混合溶液 15ml 中、無水酢酸 0.94ml および DIEA 1.74ml を加え、30 分間振とうさせる。反応液を濾去後、DMF で 4 回、DCM で 3 回、樹脂を洗浄すれば、Ac-Cys(Trt)-Gly-Gln-Leu-Asp(tBu)-Leu-Ala-Asp(tBu)-Gly-Cys(Trt)-Rink amide MBHA 樹脂 3.16g を得る。

実施例 2

15 実施例 1 で得られた保護ペプチド樹脂 1.42g を TFA-チオアニソール-水 (92.5:5:2.5) 混合溶液 40ml に加え、4 時間振とうさせる。不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮する。残渣にジエチルエーテル 100ml を加え、氷冷下で 30 分間放置する。反応混合物を遠心分離した後、残渣に 10%酢酸水溶液 100ml を加える。不溶物を濾去した後、濾液を凍結乾燥すれば、直鎖ペプチドパウダーを得る。
 20 得られた直鎖ペプチドパウダー全体の約 1/4 を分取し、10%DMSO/TFA 混合溶液 40ml に溶解させ、室温で 15 時間放置する。反応液を減圧下に濃縮し、ジエチルエーテル 50ml を加え、氷冷下で 30 分間放置する。反応混合物を遠心分離後、残渣に 10%酢酸水溶液 15ml を加え、不溶物を濾去する。得られた濾液を HPLC で精製し、凍結乾燥すれば、Ac-Cys¹-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Asp-Gly-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰) 6mg を得る。
 25

ESI-MS: m/z 1033 for [M+H]⁺ (calcd 1032 for C₄₀H₆₄N₁₂O₁₆S₂)

実施例 3

実施例 2 と同様にして以下の化合物を得る。

3(1) Ac-Cys¹-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Leu-Gly-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 1031 for [M+H]⁺ (calcd 1030 for C₄₂H₇₀N₁₂O₁₄S₂)

3(2) Ac-Cys¹-Gly-Gln-Leu-Ser-Leu-Ala-Leu-Gly-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 1003 for [M+H]⁺ (calcd 1002 for C₄₁H₇₀N₁₂O₁₃S₂)

3(3) Ac-Cys¹-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Gly-Gly-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

5 ESI-MS: m/z 975 for [M+H]⁺ (calcd 974 for C₃₈H₆₂N₁₂O₁₄S₂)

3(4) Ac-Cys¹-Gly-Gln-Leu-Asp-Leu-Ala-Asn-Gly-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 1032 for [M+H]⁺ (calcd 1031 for C₄₀H₆₅N₁₃O₁₅S₂)

3(5) Ac-Cys¹-Gly-Gln-Leu-Ser-Leu-Ala-Asp-Gly-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 1005 for [M+H]⁺ (calcd 1004 for C₃₉H₆₄N₁₂O₁₅S₂)

10 3(6) Ac-Cys¹-Gly-Asn-Leu-Asp-Leu-Ala-Asp-Gly-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 1019 for [M+H]⁺ (calcd 1018 for C₃₉H₆₂N₁₂O₁₆S₂)

3(7) Ac-Asn-Cys²-Gly-Asn-Leu-Leu-Ala-Leu-Gly-Ser-Cys¹¹-NH₂ (Cys²-Cys¹¹)

ESI-MS: m/z 1103 for [M+H]⁺ (calcd 1102 for C₄₄H₇₄N₁₄O₁₅S₂)

15 3(8) Ac-Cys¹-Gly-Asn-Leu-Leu-Ala-Leu-Gly-Ser-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 989 for [M+H]⁺ (calcd 988 for C₄₀H₆₈N₁₂O₁₃S₂)

3(9) Ac-Asn-Cys²-Gly-Asn-Ala-Leu-Ala-Leu-Gly-Ser-Cys¹¹-NH₂ (Cys²-Cys¹¹)

ESI-MS: m/z 1061 for [M+H]⁺ (calcd 1060 for C₄₁H₆₈N₁₄O₁₅S₂)

20 3(10) Ac-Cys¹-Gly-Asn-Leu-Leu-Ala-Leu-Gly-Asp-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 1017 for [M+H]⁺ (calcd 1016 for C₄₁H₆₈N₁₂O₁₄S₂)

3(11) Ac-Cys¹-Gly-Asn-Leu-Leu-Ser-Leu-Gly-Asp-Cys¹⁰-NH₂ (Cys¹-Cys¹⁰)

ESI-MS: m/z 1033 for [M+H]⁺ (calcd 1032 for C₄₁H₆₈N₁₂O₁₅S₂)

実施例 4

25 (3S)-8-(3-メチルブチリデン)-1-チア-4-アザスピロ[4.5]-デカン-3-カルボン酸 0.79g、トリエチルアミン 1.20ml を塩化メチレン 8ml に溶解させる。この溶液にイソカプロン酸 0.48ml、塩化オキサリル 0.38ml および塩化メチレン 5ml より調製した塩化イソカプロイルを含む塩化メチレン溶液を 5~10℃で滴下し、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよ

び水を加え、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝9：1〕で精製すれば、無色結晶の（3S）-8-（3-メチルブチリデン）-4-（4-メチルペンタノイル）-1-チア-4-アザスピロ〔4.5〕-デカン-3-カルボン酸 1.10g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値：0.7-1.1(12H, m), 1.2-3.4(18H, m), 4.8-5.3(2H, m), 6.9-7.4(1H, bs)

実施例 5

4-イソブトキシ-3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）安息香酸 0.62g を塩化メチレン 6ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 0.25ml を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。5～10℃で塩化アルミニウム 0.62g および 1, 3-ジイソブトキシベンゼン 0.77g を順次加えた後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝95：5〕で精製すれば、無色油状物の 2-〔5-（2, 4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕酢酸メチル 0.63g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値：0.73(6H, d, J=6.6Hz), 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.5-2.4(3H, m), 3.5-4.0(11H, m), 6.4-6.7(2H, m), 6.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.5-7.9(2H, m)

実施例 6

実施例 5 と同様の方法により 5-（2, 4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシ安息香酸イソブチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値：0.69(6H, d, J=6.6Hz), 0.9-1.2(18H, m), 1.2-2.4(4H, m), 3.63(2H, d, J=6.3Hz), 3.77(2H, d, J=6.6Hz), 3.85(2H, d, J=7.6Hz), 4.06(2H, d, J=6.6Hz), 6.3-6.7(2H, m), 6.95(1H, d, J=8.8Hz), 7.40(1H, d, J=8.1Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.17(1H, d, J=2.4Hz)

実施例 7

2-[5-(2,4-ジイソプロトキシベンゾイル)-2-イソプロトキシフェニル]酢酸メチル 0.57g をメタノール 6ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 0.72ml を加えた後、室温で 1 時間、ついで 50~60℃ で 1 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の 2-[5-(2,4-ジイソプロトキシベンゾイル)-2-イソプロトキシフェニル]酢酸 0.45g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.7-1.1(18H, m), 1.5-2.3(3H, m), 3.6-3.9(8H, m), 6.4-

10 7.8(7H, m)

実施例 8

実施例 7 と同様の方法により 5-(2,4-ジイソプロトキシベンゾイル)-2-イソプロトキシ安息香酸を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.65(6H, d, J=6.8Hz), 0.9-1.2(12H, m), 1.2-2.4(3H, m),

15 3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.78(2H, d, J=6.6Hz), 4.10(2H, d, J=6.4Hz), 6.4-6.6(2H, m), 7.0-8.6(1H, bs), 7.09(1H, d, J=8.8Hz), 7.44(1H, d, J=8.5Hz),

8.11(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 8.47(1H, d, J=2.2Hz)

実施例 9

2-[5-(2,4-ジイソプロトキシベンゾイル)-2-イソプロトキシフェニル]酢酸 100mg をメタノール 2ml に溶解させ、5~10℃ で水素化ホウ素ナトリウム 18mg を加えた後、50~60℃ で 1 時間攪拌する。さらに、室温で水素化ホウ素ナトリウム 40mg および塩化リチウム 40mg を加えた後、50~60℃ で 2 時間攪拌する。

反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マ

25 グネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色油状物の 2-{5-[(2,4-ジイソプロトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-イソプロトキシフェニル}酢酸 50mg を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.7-1.1(18H, m), 1.5-2.3(3H, m), 3.4-3.9(10H, m), 5.93(1H, s), 5.7-7.5(6H, m)

実施例 10

実施例 5 と同様の方法により 3-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロピオン酸エチルを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.70(6H, d, J=6.8Hz), 1.0-1.1(12H, m), 1.23(3H, t, J=7.1Hz),
5 1.5-2.3(3H, m), 2.4-2.7(2H, m), 2.8-3.1(2H, m), 3.6-3.8(6H, m),
4.12(2H, q, J=6.8Hz), 6.4-6.6(2H, m), 6.78(1H, d, J=9.3Hz), 7.2-7.4(1H, m),
7.5-7.7(2H, m)

実施例 11

10 実施例 5 と同様の方法により 3-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]-2-プロペン酸エチルを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.68(6H, d, J=6.6Hz), 1.01(6H, d, J=6.3Hz),
1.07(6H, d, J=6.1Hz), 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.6-2.4(3H, m), 3.6-3.9(6H, m),
4.25(2H, q, J=7.1Hz), 6.3-8.1(8H, m)

実施例 12

15 実施例 7 と同様の方法により 3-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロピオン酸を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.70(6H, d, J=6.8Hz), 1.0-1.1(12H, m), 1.6-2.4(3H, m), 2.5-
2.8(2H, m), 2.8-3.1(2H, m), 3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.77(2H, d, J=6.3Hz),
3.80(2H, d, J=6.1Hz), 6.4-6.6(2H, m), 6.79(1H, d, J=9.0Hz), 7.2-7.5(1H, m),
20 7.6-7.8(2H, m), 7.8-8.8(1H, bs)

実施例 13

実施例 7 と同様の方法により 3-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]-2-プロペン酸を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.68(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=6.6Hz),
25 1.08(6H, d, J=6.8Hz), 1.5-2.4(3H, m), 3.63(2H, d, J=6.3Hz), 3.7-3.9(4H, m),
6.4-8.2(9H, m)

実施例 14

3-[5-(2,4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]-2-プロペン酸 150mg をテトラヒドロフラン 2ml に溶解させ、5~10℃で水

素化リチウムアルミニウム 14mg を添加後、1 時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび水の混合物に加え、2mol/L 塩酸で pH3.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1〕で精製すれば、無

5 色泡状物の 3-〔5-〔(2, 4-ジイソブトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル〕-2-イソブトキシフェニル〕-2-プロペン酸 80mg を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値：0.9-1.1(18H, m), 1.8-2.4(3H, m), 3.6-4.0(7H, m), 5.94(1H, bs), 6.3-7.7(8H, m), 8.08(1H, d, J=16.4Hz)

10 実施例 1 5

実施例 1 4 と同様の方法により 3-〔5-〔(2, 4-ジイソブトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル〕-2-イソブトキシフェニル〕プロピオン酸を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値：0.7-1.1(18H, m), 1.7-2.3(3H, m), 2.5-3.1(4H, m), 3.4-3.9(7H, m), 5.93(1H, bs), 6.2-8.0(7H, m)

15 実施例 1 6

2-〔5-(2, 4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル〕酢酸 200mg をエタノール 2ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 40mg を添加後、水素気流下、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶

20 離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1〕で精製すれば、無色油状物の 2-〔5-(2, 4-ジイソブトキシベンジル)-2-イソブトキシフェニル〕酢酸 140mg を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値：0.9-1.1(18H, m), 1.7-2.3(3H, m), 3.4-3.9(10H, m), 6.2-6.5(2H, m), 6.6-7.3(5H, m)

25 実施例 1 7

3-〔5-(2, 4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル〕プロピオン酸 9.0g をエタノール 90ml に溶解させ、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 18.2ml を添加後、室温で 10 分間攪拌する。反応混合物を減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；

アセトニトリル：水＝１：１］で精製すれば、無色泡状物の 3-〔5-（2，4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕プロピオン酸ナトリウム 7.6g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値：0.5-1.1(18H, m), 1.5-2.5(5H, m), 2.6-2.9(2H, m), 3.4-

5 3.9(6H, m), 6.3-6.7(3H, m), 7.1-7.5(2H, m), 7.63(1H, s)

実施例 18

実施例 17 と同様の方法により 3-〔5-〔(2，4-ジイソブトキシフェニル) (ヒドロキシ)メチル〕-2-イソブトキシフェニル〕プロピオン酸ナトリウムを得る。

10 実施例 19

(2R, 4R)-4-イソブトキシ-2-(4-メチルペンチル)ピロリジン 0.16g およびトリエチルアミン 0.78ml をテトラヒドロフラン 4.8ml に溶解させ、3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)-4-イソブトキシ安息香酸 0.48g、塩化オキサリル 0.09ml およびテトラヒドロフラン 4.8ml より調製した塩化 3-(ベンジ
15 ルオキシカルボニルメチル)-4-イソブトキシベンゾイルを含むテトラヒドロフラン溶液を 5～10℃で滴下後、室温で 15 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH3.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶
20 離液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1〕で精製すれば、黄色油状物の 2-(2-イソブトキシ-5-〔[(2R, 4R)-4-イソブトキシ-2-(4-メチルペンチル)ピロリジニル]カルボニル]フェニル)酢酸ベンジルエステル 0.18g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値：0.85(6H, d, J=6.1Hz), 0.89(6H, d, J=7.6Hz), 1.08(6H, d, J=7.2Hz),

25 1.1-2.4(11H, m), 2.9-3.2(2H, m), 3.5-4.6(7H, m), 5.12(2H, bs),

6.82(1H, d, J=8.3Hz), 7.2-7.5(8H, m)

実施例 20

実施例 7 と同様の方法により 2-(2-イソブトキシ-5-〔[(2R, 4R)-4-イソブトキシ-2-(4-メチルペンチル)ピロリジニル]カルボニル〕

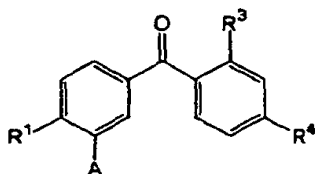
フェニル) 酢酸を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.8-0.9(12H, m), 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.1-2.4(11H, m), 2.9-3.2(2H, m), 3.4-4.0(7H, m), 4.1-4.5(1H, m), 6.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.2-7.6 (3H, m)

実施例 2 1

5 実施例 5 と同様の方法により表 8 0 の化合物を得る。

【表 8 0】



No.	R ¹	R ³	R ⁴	A
10				
21(1)	O-iBu	H	O-iBu	CH ₂ COOMe
21(2)	O-iBu	O-nPr	O-nPr	CH ₂ COOMe
21(3)	O-iBu	O-iAm	O-iAm	CH ₂ COOMe
21(4)	O-iAm	O-iBu	O-iBu	CH ₂ COOMe
15	21(5)	O-iAm	O-iAm	CH ₂ COOMe
21(6)	O-iBu	O-iAm	O-iAm	(CH ₂) ₂ COOEt
21(7)	O-iAm	O-iBu	O-iBu	(CH ₂) ₂ COOEt
21(8)	O-iBu	H	O-iBu	(CH ₂) ₂ COOEt
21(9)	O-iAm	O-iAm	O-iAm	(CH ₂) ₂ COOEt
20	21(10)	O-iBu	O-iBu	(CH ₂) ₃ COOEt
21(11)	O-iBu	O-iBu	O-iBu	CH ₂ CH=CHCOOEt
21(12)	O-iAm	O-iBu	O-iBu	CH ₂ CH=CHCOOEt
21(13)	O-Ac	O-iBu	O-iBu	(CH ₂) ₂ COOEt
25	21(1)			

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.05(12H, d, J=6.6Hz), 1.92-2.28(2H, m), 3.69(5H, s),

3.82(4H, d, J=6.1Hz), 6.84-7.00(3H, m), 7.70-7.83(4H, m)

21(2)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.74(3H, t, J=7.1Hz), 0.98-1.14(9H, m), 1.42-2.25(5H, m),

3.63(2H, s), 3.66(3H, s), 3.75-4.04(6H, m), 6.48-6.56(2H, m),

5 6.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.35(1H, d, J=8.8Hz), 7.66-7.76(2H, m)

21(3)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.76(6H, d, J=5.9Hz), 0.98(6H, d, J=6.1Hz),

1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.17-2.32(7H, m), 3.63(2H, s), 3.65(3H, s),

3.79(2H, d, J=6.1Hz), 3.88-4.08(2H, m), 4.04(2H, t, J=6.6Hz), 6.47-6.56(2H, m),

10 6.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=8.6Hz), 7.64-7.73(2H, m)

21(4)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.72(6H, d, J=6.6Hz), 0.95(6H, d, J=6.1Hz),

1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.59-2.05(5H, m), 3.60-3.81(6H, m), 3.65(3H, s), 3.98-

4.12(2H, m), 6.47-6.57(2H, m), 6.82(1H, d, J=9.0Hz), 7.36(1H, d, J=8.3Hz),

15 7.65-7.75(2H, m)

21(5)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.76(6H, d, J=5.9Hz), 0.96(6H, d, J=5.9Hz),

0.99(6H, d, J=5.9Hz), 1.18-1.73(9H, m), 3.61(2H, s), 3.65(3H, s), 3.81-

4.04(6H, m), 6.47-6.78(2H, m), 6.83(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz),

20 7.64-7.73(2H, m)

21(6)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.74(6H, d, J=5.6Hz), 0.95-1.34(15H, m), 1.61-1.73(3H, m),

2.04-2.30(4H, m), 2.56-2.64(2H, m), 2.86-3.05(2H, m), 3.76-4.24(8H, m),

6.47-6.56(2H, m), 6.78(1H, d, J=9.5Hz), 7.36(1H, d, J=8.3Hz), 7.58-7.65(2H, m)

25 21(7)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 0.93-1.15(12H, m), 1.23(3H, t, J=7.1Hz),

1.57-2.35(5H, m), 2.48-2.67(2H, m), 2.80-3.02(2H, m), 3.61(2H, d, J=6.5Hz),

3.77(2H, d, J=6.4Hz), 3.99-4.23(4H, m), 6.46-6.57(2H, m),

6.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.1Hz), 7.59-7.68(2H, m)

21(8)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 1.05(6H, d, J=6.6Hz),

1.07(6H, d, J=6.6Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.90-2.30(2H, m), 2.59-2.71(2H, m),

2.91-3.12(2H, m), 3.80(2H, d, J=6.6Hz), 3.82(2H, d, J=6.1Hz),

5 4.13(2H, q, J=7.1Hz), 6.81-6.99(3H, m), 7.63-7.82(4H, m)

21(9)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.74(6H, d, J=6.1Hz), 0.96(6H, d, J=6.9Hz),

0.98(6H, d, J=6.1Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.56-2.04(9H, m), 2.26-2.67(2H, m),

2.85-3.02(2H, m), 3.86-4.23(8H, m), 6.44-6.56(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.1Hz),

10 7.38(1H, d, J=8.1Hz), 7.58-7.68(2H, m)

21(10)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.72(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(12H, d, J=6.6Hz),

1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.90-2.31(7H, m), 2.68(2H, t, J=7.3Hz),

3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.78(4H, d, J=6.6Hz), 4.11(2H, q, J=7.2Hz), 6.47-

15 6.59(2H, m), 6.77(1H, d, J=9.3Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.58-7.64(2H, m)

21(11)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.70(6H, d, J=6.4Hz), 1.03(6H, d, J=6.8Hz),

1.04(6H, d, J=6.6Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.68-2.23(3H, m),

3.50(2H, d, J=6.8Hz), 3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.70(2H, d, J=6.7Hz),

20 3.79(2H, d, J=6.4Hz), 4.14(2H, q, J=7.1Hz), 5.74(1H, d, J=16.1Hz), 6.47-

6.56(2H, m), 6.80(1H, d, J=8.3Hz), 6.83-7.18(1H, m), 7.36(1H, d, J=8.3Hz),

7.60-7.83(2H, m)

21(12)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 0.96(6H, d, J=7.1Hz),

25 1.05(6H, d, J=6.8Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.64-2.25(5H, m),

3.49(2H, d, J=6.6Hz), 3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.77(2H, d, J=6.3Hz), 3.98-

4.27(4H, m), 5.75(1H, d, J=15.3Hz), 6.47-6.56(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.5Hz),

7.06(1H, d, J=15.3Hz), 7.39(1H, d, J=7.2Hz), 7.60-7.72(2H, m)

21(13)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.68(6H, d, J=6.0Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz),
1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.50-2.28(2H, m), 2.34(3H, s), 2.44-2.94(4H, m),
3.61(2H, d, J=6.4Hz), 3.78(2H, d, J=6.4Hz), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 6.32-
6.57(2H, m), 7.03-7.67(4H, m)

5 実施例 2 2

2-イソブトキシ-4-(イソブトキシカルボニル)安息香酸 1.8g を塩化メチレン 18ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 0.7ml, ついで N, N-ジメチルホルムアミド 20μl を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。5~10℃で塩化アルミニウム 1.6g、ついで 3-(2-イソブトキシフェニル)プロパン酸エチル 1.8g を添加後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：ヘキサン：酢酸エチル=5:1〕で精製すれば、無色油状物の 4-[3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-イソブトキシベンゾイル]-3-イソブトキシ安息香酸イソブチル 2.1g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.74(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(12H, d, J=6.6Hz),
1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.56-2.36(3H, m), 2.45-2.66(2H, m), 2.87-3.06(2H, m),
3.74(2H, d, J=6.1Hz), 3.81(2H, d, J=5.9Hz), 4.11(2H, q, J=7.1Hz),
4.15(2H, d, J=6.6Hz), 6.80(1H, d, J=9.3Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.57-
7.76(4H, m)

実施例 2 3

実施例 2 2 と同様にして 3-[5-(2-フルオロ-4-イソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロパン酸エチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=6.8Hz),
1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.88-2.40(2H, m), 2.48-2.70(2H, m), 2.89-3.11(2H, m),
3.78(2H, d, J=6.4Hz), 3.82(2H, d, J=6.1Hz), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 6.57-
6.89(3H, m), 7.50(1H, t, J=8.5Hz), 7.66-7.98(2H, m)

実施例 2 4

実施例 22 と同様にして 3 - { 5 - [4 - (アセチルオキシ) - 2 - イソブトキシベンゾイル] - 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸エチルを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.71(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.8Hz),

1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.59-2.35(2H, m), 2.32(3H, s), 2.48-2.67(2H, m), 2.83-

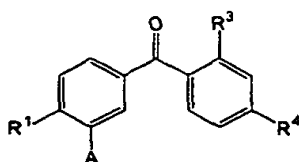
5 3.07(2H, m), 3.63(2H, d, J=6.4Hz), 3.80(2H, d, J=6.1Hz), 4.12(2H, q, J=6.8Hz),

6.71-6.82(3H, m), 7.35(1H, d, J=7.6Hz), 7.58-7.68(2H, m)

実施例 25

実施例 7 と同様の方法により表 8 1 の化合物を得る。

【表 8 1】



10

No.	R ¹	R ³	R ⁴	A
25(1)	O-iBu	H	O-iBu	CH ₂ COOH
15 25(2)	O-iBu	O-nPr	O-nPr	CH ₂ COOH
25(3)	O-iBu	O-iAm	O-iAm	CH ₂ COOH
25(4)	O-iAm	O-iBu	O-iBu	CH ₂ COOH
25(5)	O-iAm	O-iAm	O-iAm	CH ₂ COOH
25(6)	O-iBu	O-iAm	O-iAm	(CH ₂) ₂ COOH
20 25(7)	O-iAm	O-iBu	O-iBu	(CH ₂) ₂ COOH
25(8)	O-iBu	H	O-iBu	(CH ₂) ₂ COOH
25(9)	O-iBu	F	O-iBu	(CH ₂) ₂ COOH
25(10)	O-iBu	O-iBu	OH	(CH ₂) ₂ COOH
25(11)	O-iBu	O-iBu	COOH	(CH ₂) ₂ COOH
25 25(12)	O-iBu	O-iBu	CONH-iPr	(CH ₂) ₂ COOH
25(13)	H	O-iBu	O-iBu	(CH ₂) ₂ COOH

25(14)	O-iAm	O-iAm	O-iAm	$(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
25(15)	O-iBu	O-iBu	O-iBu	$(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
25(16)	O-iBu	O-iBu	O-iBu	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOH}$
25(17)	O-iAm	O-iBu	O-iBu	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOH}$

- 5 -----
- 25(1)
- NMR(CDCl_3) δ 値: 1.04(12H, d, J=6.6Hz), 1.90-2.35(2H, m), 3.70(2H, s),
3.80(2H, d, J=6.6Hz), 3.82(2H, d, J=6.3Hz), 6.89-6.99(3H, m), 7.69-7.82(5H, m)
- 25(2)
- 10 NMR(CDCl_3) δ 値: 0.71(3H, t, J=7.1Hz), 0.98-1.14(9H, m), 1.32-2.18(5H, m),
3.65(2H, s), 3.75-4.04(6H, m), 6.48-6.57(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.6Hz),
7.35(1H, d, J=8.7Hz), 7.64-7.80(3H, m)
- 25(3)
- 15 NMR(CDCl_3) δ 値: 0.73(6H, d, J=5.9Hz), 0.98(6H, d, J=5.9Hz),
1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.21-2.25(7H, m), 3.65(2H, s), 3.79(2H, d, J=6.1Hz),
3.86(2H, t, J=6.1Hz), 4.04(2H, t, J=6.3Hz), 6.47-6.58(2H, m),
6.82(1H, d, J=7.8Hz), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 7.64-7.73(3H, m)
- 25(4)
- 20 NMR(CDCl_3) δ 値: 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 0.94(6H, d, J=6.6Hz),
1.04(6H, d, J=6.6Hz), 1.60-2.25(5H, m), 3.57-3.80(4H, m), 3.64(2H, s),
4.06(2H, t, J=6.1Hz), 6.46-6.57(2H, m), 6.84(1H, d, J=8.3Hz),
7.36(1H, d, J=8.1Hz), 7.63-7.76(3H, m)
- 25(5)
- 25 NMR(CDCl_3) δ 値: 0.73(6H, d, J=5.9Hz), 0.94(6H, d, J=5.8Hz),
0.98(6H, d, J=5.8Hz), 1.26-1.43(3H, m), 1.64-1.77(6H, m), 3.64(2H, s), 3.80-
4.11(6H, m), 6.47-6.58(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, d, J=8.3Hz),
7.65-7.76(3H, m)
- 25(6)
- NMR(CDCl_3) δ 値: 0.73(6H, d, J=5.9Hz), 0.98(6H, d, J=6.4Hz),

1.06(6H, d, J=6.8Hz), 1.60-2.30(7H, m), 2.53-3.08(4H, m), 3.77-4.24(6H, m),
6.47-6.59(2H, m), 6.79(1H, d, J=9.3Hz), 7.37(1H, d, J=8.3Hz), 7.60-7.66(3H, m)
25(7)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.69(6H, d, J=6.6Hz), 0.93-1.08(12H, m), 1.59-2.26(5H, m),
5 2.58-2.70(2H, m), 2.85-3.03(2H, m), 3.61(2H, d, J=6.4Hz), 3.77(2H, d, J=6.5Hz),
3.98(2H, t, J=6.6Hz), 6.46-6.58(2H, m), 6.80(1H, d, J=9.1Hz),
7.35(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.69(3H, m)

25(8)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 1.04(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.88-2.39(2H, m),
10 2.59-3.12(4H, m), 3.80(2H, d, J=6.4Hz), 3.82(2H, d, J=6.1Hz), 6.82-7.00(3H, m),
7.65-7.81(4H, m), 9.60(1H, brs)

25(9)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 1.04(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.85-2.41(2H, m),
2.56-3.17(4H, m), 3.77(2H, d, J=6.3Hz), 3.82(2H, d, J=6.3Hz), 6.57-6.90(3H, m),
15 7.49(1H, dd, J=8.6, 8.3Hz), 7.67-7.76(2H, m), 8.79(1H, brs)

25(10)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.66(6H, d, J=6.6Hz), 1.04(6H, d, J=6.6Hz), 1.52-2.28(2H, m),
2.55-3.04(4H, m), 3.51(2H, d, J=6.3Hz), 3.79(2H, d, J=6.1Hz), 6.41-6.47(2H, m),
6.80(1H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.71(5H, m)

20 25(11)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.74(6H, d, J=6.6Hz), 1.07(6H, d, J=6.8Hz), 1.66-2.31(2H, m),
2.62-3.05(4H, m), 3.75(2H, d, J=7.1Hz), 3.83(2H, d, J=6.8Hz),
6.87(1H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.84(4H, m), 11.12(2H, brs)

25(12)

25 NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.68(6H, d, J=6.8Hz), 1.05(6H, d, J=6.8Hz),
1.28(6H, d, J=6.3Hz), 1.54-2.34(2H, m), 2.54-3.03(4H, m), 3.70(2H, d, J=6.4Hz),
3.80(2H, d, J=6.4Hz), 4.04-4.50(1H, m), 6.45(1H, d, J=7.8Hz),
6.80(1H, d, J=9.3Hz), 7.28-7.66(5H, m), 9.87(1H, brs)

25(13)

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.65(6H, d, J=6.4Hz), 1.01(6H, d, J=6.6Hz), 1.55-2.20(2H, m), 2.35-2.76(4H, m), 3.78(2H, d, J=6.3Hz), 3.82(2H, d, J=6.3Hz), 6.55-6.62(2H, m), 6.83(1H, d, J=8.1Hz), 7.17-7.45(3H, m), 10.60(1H, brs), 11.70(1H, brs)

25(14)

5 NMR(CDCl₃) δ 値: 0.73(6H, d, J=6.9Hz), 0.98(12H, d, J=6.1Hz), 1.26-1.47(3H, m), 1.66-1.95(6H, m), 2.59-2.70(2H, m), 2.86-3.04(2H, m), 3.79-4.11(6H, m), 6.47-6.59(2H, m), 6.81(1H, d, J=9.2Hz), 7.36(1H, d, J=8.3Hz), 7.59-7.67(3H, m)

25(15)

10 NMR(CDCl₃) δ 値: 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(12H, d, J=6.6Hz), 1.68-2.18(5H, m), 2.41(2H, t, J=7.1Hz), 2.70(2H, t, J=7.6Hz), 3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.77(4H, d, J=6.4Hz), 6.47-6.58(2H, m), 6.78(1H, d, J=9.3Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.59-7.65(3H, m)

25(16)

15 NMR(CDCl₃) δ 値: 0.71(6H, d, J=6.8Hz), 1.05(12H, d, J=6.6Hz), 1.63-2.30(3H, m), 3.30(2H, d, J=7.7Hz), 3.63(2H, d, J=7.3Hz), 3.75(2H, d, J=2.8Hz), 3.83(2H, d, J=2.7Hz), 6.42-6.56(3H, m), 6.72-6.90(3H, m), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.65(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.89(1H, d, J=2.0Hz)

25(17)

20 NMR(CDCl₃) δ 値: 0.71(6H, d, J=6.6Hz), 0.98(6H, d, J=6.4Hz), 1.05(6H, d, J=6.7Hz), 1.69-2.25(5H, m), 3.29(2H, d, J=6.8Hz), 3.63(2H, d, J=6.3Hz), 3.78(2H, d, J=6.3Hz), 4.07(2H, t, J=6.3Hz), 6.40-6.55(3H, m), 6.70-6.89(2H, m), 7.38(1H, d, J=7.2Hz), 7.65(1H, dd, J=10.8, 2.2Hz), 7.89(1H, d, J=2.0Hz), 8.23(1H, brs)

実施例 26

25 4-[3-(2-カルボキシエチル)-4-イソブトキシベンゾイル]-3-イソブトキシ安息香酸 0.15g の塩化メチレン 2ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 0.12g を添加し、室温で 1 時間攪拌後、メタノール 15μl を滴下し、同温で 1 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次

洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固
形物の 3-イソブトキシ-4-[4-イソブトキシ-3-(3-メトキシ-3-
オキソプロピル)ベンゾイル]安息香酸 0.05g を得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.75(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.70-2.28(2H, m),
5 2.48-3.05(4H, m), 3.66(3H, s), 3.76(2H, d, J=6.4Hz), 3.81(2H, d, J=6.4Hz),
6.82(1H, d, J=9.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.45-7.84(5H, m)

実施例 27

3-イソブトキシ-4-[4-イソブトキシ-3-(3-メトキシ-3-オキ
ソプロピル)ベンゾイル]安息香酸 0.25g の塩化メチレン 2.5ml 溶液に室温で塩
10 化オキサリル 60 μl、ついで N, N-ジメチルホルムアミド 20 μl を加え、室温
で 1 時間攪拌する。反応混合物を氷冷し、イソプロピルアミン 0.12ml を滴下し、
室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L 塩酸で
pH2 に調整して有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次
洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固
15 形物の 3-(2-イソブトキシ-5-{2-イソブトキシ-4-[(イソプロピル
アミノ)カルボニル]ベンゾイル}フェニル)プロパン酸メチル 0.12g を得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.69(6H, d, J=6.4Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz),
1.29(6H, d, J=6.6Hz), 1.64-2.35(2H, m), 2.50-2.66(2H, m), 2.87-3.04(2H, m),
3.65(3H, s), 3.73-3.83(4H, m), 4.07-4.50(1H, m), 6.54(1H, brs),
20 6.80(1H, d, J=9.3Hz), 7.30-7.62(5H, m)

実施例 28

2-(2-イソブトキシフェニル)エタナール 17g のアセトニトリル 170ml 溶
液に 5~10℃で水 200ml に溶解させたリン酸二水素ナトリウム 29g、ついで 30%
過酸化水素水 15g を加え、水 80ml に溶解させた亜塩素酸ナトリウム 16g を滴下し、
25 室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取
する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム
で乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物、炭酸カリウム 22g お
よび N, N-ジメチルホルムアミド 200ml の混合物にヨードメタン 19g を氷冷下
に滴下後、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有

機層を分取し、得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1〕で精製すれば、無色油状物の2-（2-イソブトキシフェニル）酢酸メチル 10.4gを得る。

- 5 NMR(CDC_l₃) δ 値： 1.02(6H, d, J=6.8Hz), 1.85-2.30(1H, m), 3.64-3.76(4H, m), 3.67(3H, s), 6.79-7.02(1H, m), 6.83(1H, d, J=7.6Hz), 7.15-7.25(1H, m), 7.19(1H, d, J=7.1Hz)

実施例 2 9

- 10 実施例 1 6と同様にして3-〔5-（2, 4-ジイソブトキシベンジル）-2-イソブトキシフェニル〕プロパン酸を得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値： 0.96-0.98(18H, m), 1.82-2.25(3H, m), 2.50-2.65(2H, m), 2.71-3.00(2H, m), 3.65-3.72(6H, m), 3.82(2H, s), 6.30-6.42(2H, m), 6.69(1H, d, J=9.0Hz), 6.88-7.02(3H, m), 9.88(1H, brs)

実施例 3 0

- 15 実施例 1 6と同様にして3-〔5-（2-ヒドロキシー-4-イソブトキシベンジル）-2-イソブトキシフェニル〕プロパン酸を得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値： 0.95-1.06(12H, m), 1.89-2.24(2H, m), 2.53-2.71(2H, m), 2.83-3.04(2H, m), 3.69(2H, d, J=6.6Hz), 3.69(2H, d, J=6.3Hz), 3.82(2H, s), 6.36-7.02(7H, m), 6.71(1H, d, J=9.0Hz)

20 実施例 3 1

実施例 1 6と同様にして2-〔5-（3, 4-ジイソペンチルオキシベンジル）-2-イソペンチルオキシフェニル〕酢酸を得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値： 0.91-0.97(18H, m), 1.62-1.92(9H, m), 3.61(2H, s), 3.83-4.04(8H, m), 6.60-7.10(7H, m)

25 実施例 3 2

2-〔5-（2, 4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕酢酸メチル 1.50gの塩化メチレン 15ml 溶液に室温で塩化アルミニウム 1.06gを加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、

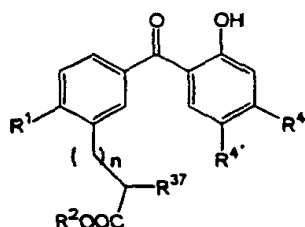
無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1〕で精製すれば、黄色固形物の2-〔5-（2-ヒドロキシ-4-イソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕酢酸メチル0.62gを得る。

- 5 NMR(CDC1₃) δ 値： 1.04(12H, d, J=6.6Hz), 1.90-2.33(2H, m), 3.70-3.86(9H, m), 6.38-6.49(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.53-7.67(3H, m), 12.64(1H, s)

実施例 3 3

実施例 3 2 と同様の方法により表 8 2 の化合物を得る。

【表 8 2】



10

No.	n	R ¹	R ⁴	R ^{4'}	R ²	R ^{3 7}
33(1)	0	O-iBu	O-iAm	H	Me	H
15 33(2)	0	O-iBu	O-nPr	H	Me	H
33(3)	0	O-iAm	O-iAm	H	Me	H
33(4)	1	O-iBu	O-iBu	H	Me	H
33(5)	1	O-iAm	O-iAm	H	Et	H
33(6)	1	O-iAm	O-iBu	H	Et	H
20 33(7)	1	O-iBu	O-iBu	H	Et	Me
33(8)	1	O-iBu	H	O-iBu	Et	H

33(1)

NMR(CDC1₃) δ 値： 0.97(6H, d, J=5.9Hz), 1.04(6H, d, J=6.8Hz), 1.59-2.34(4H, m),
 25 3.70(5H, s), 3.82(2H, d, J=6.4Hz), 4.05(2H, t, J=6.3Hz), 6.37-6.51(2H, m),

6.91(1H, d, J=8.3Hz), 7.52-7.65(3H, m), 12.66(1H, s)

33(2)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 0.96-1.12(9H, m), 1.56-2.04(3H, m), 3.70(3H, s), 3.79-
4.06(6H, m), 6.35-6.51(2H, m), 6.90(1H, d, J=9.0Hz), 7.52-7.67(3H, m),
5 12.65(1H, s)

33(3)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 0.97(12H, d, J=6.1Hz), 1.57-1.77(6H, m), 3.67(2H, s),
3.70(3H, s), 4.05(2H, t, J=6.6Hz), 4.08(2H, t, J=6.6Hz), 6.35-6.51(2H, m),
6.94(1H, d, J=8.5Hz), 7.52-7.65(3H, m), 12.66(1H, s)

10 33(4)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 1.03(6H, d, J=6.6Hz), 1.07(6H, d, J=6.6Hz), 1.90-2.40(2H, m),
2.58-3.32(4H, m), 3.67(3H, s), 3.78(2H, d, J=6.6Hz), 3.82(2H, d, J=6.1Hz),
6.35-6.48(2H, m), 6.88(1H, d, J=9.0Hz), 7.51-7.59(3H, m), 12.69(1H, s)

33(5)

15 NMR(CDCl₃) δ 值 : 0.94-1.02(12H, m), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.76(6H, m),
2.53-2.69(2H, m), 2.90-3.08(2H, m), 4.01-4.28(6H, m), 6.34-6.51(2H, m),
6.90(1H, d, J=9.3Hz), 7.50-7.59(3H, m), 12.70(1H, s)

33(6)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 1.00(6H, d, J=5.9Hz), 1.04(6H, d, J=6.6Hz),
20 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.72-2.34(4H, m), 2.51-3.12(4H, m), 3.79(2H, d, J=6.6Hz),
4.02-4.25(4H, m), 6.38-6.51(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.2Hz), 7.52-7.60(3H, m),
12.69(1H, s)

33(7)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 1.00-1.26(18H, m), 1.98-2.33(2H, m), 2.63-3.17(3H, m),
25 3.79(2H, d, J=6.4Hz), 3.88(2H, d, J=6.3Hz), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 6.34-
6.48(2H, m), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 7.49-7.59(3H, m), 12.69(1H, s)

33(8)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 0.95-1.12(12H, m), 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-2.32(2H, m),
2.52-3.08(4H, m), 3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.85(2H, d, J=6.4Hz),

4.13(2H, q, J=6.8Hz), 6.85-7.27(4H, m), 7.59-7.66(2H, m), 11.46(1H, s)

実施例 3 4

2-[5-(2-ヒドロキシ-4-イソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]酢酸メチル 0.28g、炭酸カリウム 0.32g およびヨウ化イソペンチル 0.23ml の N,N-ジメチルホルムアミド 3ml 懸濁液を 120℃で 2 時間攪拌する。
 反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：ヘキサン：酢酸エチル=5：1〕で精製すれば、無色油状物の 2-[5-(4-イソブトキシ-2-イソペンチルオキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]酢酸メチル 0.17g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.75(6H, d, J=5.6Hz), 1.02(6H, d, J=6.6Hz),

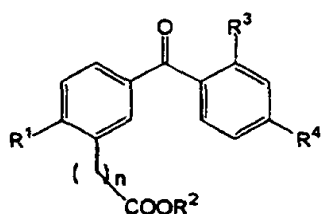
1.05(6H, d, J=6.8Hz), 1.26-1.55(3H, m), 1.90-2.25(2H, m), 3.62-3.94(11H, m),

6.47-6.55(2H, m), 6.80(1H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.63-7.72(2H, m)

15 実施例 3 5

実施例 3 4 と同様の方法により表 8 3 の化合物を得る。

【表 8 3】



No.	n	R ¹	R ³	R ⁴	R ²
35(1)	1	O-iBu	O-iBu	O-iAm	Me
35(2)	1	O-iBu	O-nPr	O-iBu	Me
35(3)	1	O-iBu	O-iBu	O-nPr	Me
25 35(4)	1	O-iAm	O-iBu	O-iAm	Me

35(5)	2	O-iBu	O-Me	O-iBu	Me
35(6)	2	O-iBu	O-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	O-iBu	Me
35(7)	2	O-iBu	O-(CH ₂) ₅ CONH ₂	O-iBu	Me
35(8)	2	O-iBu	O-C(O)-iPr	O-iBu	H

5 - - - - -

35(1)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.73(6H, d, J=6.6Hz), 0.99(6H, d, J=6.1Hz),

1.02(6H, d, J=6.8Hz), 1.51-2.31(5H, m), 3.59-3.63(4H, m), 3.65(3H, s),

3.79(2H, d, J=6.4Hz), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 6.47-6.58(2H, m),

10 6.82(1H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.1Hz), 7.66-7.77(2H, m)

35(2)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.73(3H, t, J=7.4Hz), 1.01(6H, d, J=6.6Hz),

1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.42-1.64(2H, m), 1.95-2.25(2H, m), 3.62-3.90(8H, m),

3.65(3H, s), 6.47-6.58(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.3Hz), 7.34(1H, d, J=8.8Hz),

15 7.65-7.77(2H, m)

35(3)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.73(6H, d, J=6.8Hz), 0.98-1.14(9H, m), 1.65-2.25(4H, m),

3.59-3.82(6H, m), 3.65(3H, s), 3.97(2H, t, J=6.6Hz), 6.47-6.58(2H, m),

6.80(1H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.65-7.77(2H, m)

20 35(4)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 0.72(6H, d, J=6.6Hz), 0.91(6H, d, J=5.9Hz),

0.95(6H, d, J=5.9Hz), 1.57-1.93(7H, m), 3.59-3.65(4H, m), 3.65(3H, s),

4.04(4H, t, J=6.3Hz), 6.46-6.57(2H, m), 6.83(1H, d, J=8.0Hz),

7.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.65-7.75(2H, m)

25 35(5)

NMR(CDC1₃) δ 值 : 1.06(12H, d, J=6.6Hz), 1.91-2.36(2H, m), 2.51-2.69(2H, m),

2.88-3.08(2H, m), 3.67(3H, s), 3.73(3H, s), 3.77-3.84(4H, m), 6.48-6.56(2H, m),

6.81(1H, d, J=9.0Hz), 7.31(1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 7.63-7.71(2H, m)

35(6)

NMR(CDC_l₃) δ 値 : 1.05(12H, d, J=6.6Hz), 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.72-2.30(6H, m),
2.50-2.67(2H, m), 2.87-3.07(2H, m), 3.67(3H, s), 3.74-4.20(9H, m), 6.48-
6.60(2H, m), 6.80(1H, d, J=9.3Hz), 7.36(1H, d, J=9.4Hz), 7.59-7.65(2H, m)
35(7)

5 NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.89-1.09(14H, m), 1.40-1.80(4H, m), 2.00-2.26(4H, m),
2.51-2.69(2H, m), 2.88-3.06(2H, m), 3.66(3H, s), 3.74-3.95(6H, m),
5.48(1H, brs), 5.90(1H, brs), 6.47-6.55(2H, m), 6.80(1H, d, J=9.3Hz),
7.32(1H, d, J=8.3Hz), 7.60-7.66(2H, m)
35(8)

10 NMR(CDC_l₃) δ 値 : 1.03(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz),
1.13(6H, d, J=5.9Hz), 1.62-3.10(7H, m), 3.77(2H, d, J=6.3Hz),
3.80(2H, d, J=6.4Hz), 6.66(1H, d, J=2.2Hz), 6.80(1H, d, J=8.6Hz),
6.82(1H, d, J=9.5Hz), 7.43(1H, d, J=8.6Hz), 7.52-7.71(2H, m), 7.90(1H, brs)

実施例 3 6

15 2 - [5 - (4 - イソブトキシ - 2 - イソペンチルオキシベンゾイル) - 2 -
イソブトキシフェニル] 酢酸メチル 0.13g のメタノール 2ml 溶液に 5mol/L 水酸化
ナトリウム 0.2ml を加え、室温で 1 時間、ついで 50~60℃ で 1 時間攪拌する。反
応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を
20 分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1] で精製すれば、
白色固形物の 2 - [5 - (4 - イソブトキシ - 2 - イソペンチルオキシベンゾイ
ル) - 2 - イソブトキシフェニル] 酢酸 0.07g を得る。

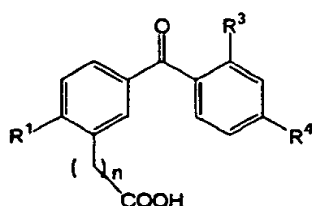
NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.73(6H, d, J=5.9Hz), 1.01(6H, d, J=6.6Hz),

25 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.20-1.50(3H, m), 1.90-2.33(2H, m), 3.64-3.93(8H, m),
6.47-6.57(2H, m), 6.81(1H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.8Hz), 7.64-7.75(2H, m),
9.18(1H, brs)

実施例 3 7

実施例 3 6 と同様の方法により表 8 4 の化合物を得る。

【表 8 4】



No.	n	R ¹	R ³	R ⁴
5				
37(1)	1	O-iBu	O-iBu	O-iAm
37(2)	1	O-iBu	O-nPr	O-iBu
37(3)	1	O-iBu	O-iBu	O-nPr
37(4)	1	O-iAm	O-iBu	O-iAm
10 37(5)	2	O-iBu	O-Me	O-iBu
37(6)	2	O-iBu	O-(CH ₂) ₃ CO ₂ H	O-iBu
37(7)	2	O-iBu	O-(CH ₂) ₅ CONH ₂	O-iBu
37(1)				
15	NMR(CDCl ₃) δ 値: 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 0.98(6H, d, J=5.9Hz), 1.01(6H, d, J=6.6Hz), 1.65-2.32(5H, m), 3.58-3.64(4H, m), 3.79(2H, d, J=6.3Hz), 4.04(2H, t, J=6.6Hz), 6.46-6.55(3H, m), 6.82(1H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.1Hz), 7.65-7.77(2H, m)			
37(2)				
	NMR(CDCl ₃) δ 値: 0.71(3H, t, J=7.3Hz), 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.42-1.62(2H, m), 1.97-2.25(2H, m), 3.65(2H, s), 3.73-3.89(6H, m), 6.47-6.58(2H, m), 6.83(1H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, d, J=8.8Hz), 7.63-7.79(3H, m)			
20				
37(3)				
	NMR(CDCl ₃) δ 値: 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 0.97-1.14(9H, m), 1.63-2.25(4H, m), 3.58-3.82(6H, m), 3.97(2H, t, J=6.6Hz), 6.46-6.58(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.3Hz),			
25				

7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.63-7.77(3H, m)

37(4)

NMR(CDC₃) δ 値 : 0.82(6H, d, J=6.8Hz), 0.93(6H, d, J=5.9Hz), 0.98(6H, d, J=5.9)

1.54-1.94(7H, m), 3.57-3.64(4H, m), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 4.06(2H, t, J=6.1Hz)

5 6.44-6.58(2H, m), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.37(1H, d, J=8.2Hz), 7.66-7.78(3H, m)

37(5)

NMR(CDC₃) δ 値 : 1.05(12H, d, J=6.6Hz), 1.84-2.34(2H, m), 2.55-3.09(4H, m),

3.72(3H, s), 3.74-3.84(4H, m), 6.46-6.58(2H, m), 6.81(1H, d, J=9.3Hz),

7.30(1H, d, J=9.0Hz), 7.64-7.74(2H, m), 8.06(1H, brs)

10 37(6)

NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.01(12H, d, J=6.6Hz), 1.55-2.20(6H, m), 2.37-2.54(2H, m),

2.75-2.92(2H, m), 3.80-3.97(6H, m), 6.57-6.66(2H, m), 6.98(1H, d, J=9.0Hz),

7.25(1H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.51(2H, m), 11.98(2H, brs)

37(7)

15 NMR(CDC₃) δ 値 : 0.98-1.05(12H, m), 1.20-1.50(6H, m), 1.80-2.20(4H, m),

2.40-2.60(2H, m), 2.75-2.90(2H, m), 3.40(2H, brs), 3.81-3.88(6H, m), 6.57-

6.64(2H, m), 6.94-7.31(3H, m), 7.48-7.50(2H, m)

実施例 38

3-[5-(2-ヒドロキシ-4-イソプロトキシベンゾイル)-2-イソプロ
20 キシフェニル]プロパン酸メチル 30.9g のエタノール 155ml 溶液に 5mol/L 水酸化
ナトリウム 44ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に水、ついでクロロ
ホルムを加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層
を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下
に溶媒を留去すれば、黄白色固形物の 3-[5-(2-ヒドロキシ-4-イソプロ
25 トキシベンゾイル)-2-イソプロトキシフェニル]プロパン酸 29.5g を得る。

NMR(CDC₃) δ 値 : 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.07(6H, d, J=6.6Hz), 1.89-2.39(2H, m),

2.63-2.79(2H, m), 2.93-3.10(2H, m), 3.77(2H, d, J=6.4Hz), 3.82(2H, d, J=6.1Hz),

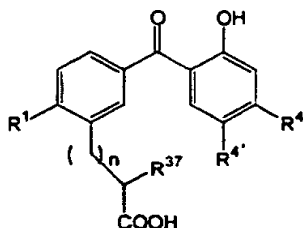
6.39-6.48(2H, m), 6.89(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.62(3H, m), 9.76(1H, brs),

12.67(1H, s)

実施例 3 9

実施例 3 8 と同様の方法により表 8 5 の化合物を得る。

【表 8 5】



5					
No.	n	R ¹	R ⁴	R ^{4'}	R ³⁷

39(1)	1	O-iAm	O-iAm	H	H
39(2)	1	O-iAm	O-iBu	H	H
10 39(3)	1	O-iBu	O-iBu	H	Me
39(4)	1	O-iBu	H	O-iBu	H
39(5)	0	O-iBu	O-iBu	H	H
39(6)	0	O-iBu	O-iAm	H	H

15 39(1)	<p>NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.95(12H, d, J=6.6Hz), 1.52-2.00(6H, m), 2.64-2.94(4H, m), 3.89-4.09(4H, m), 6.33-6.45(2H, m), 6.80-6.90(1H, m), 7.46-7.54(4H, m), 12.50(1H, brs)</p>				
39(2)					
20 39(3)	<p>NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.99(6H, d, J=5.6Hz), 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.56-2.26(4H, m), 2.51-3.13(4H, m), 3.78(2H, d, J=6.6Hz), 4.08(2H, t, J=5.9Hz), 6.36-6.48(2H, m), 6.90(1H, d, J=9.0Hz), 7.49-7.58(3H, m), 9.25(1H, brs), 12.67(1H, s)</p>				
39(3)					
25 39(3)	<p>NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.98-1.23(15H, m), 1.88-2.27(2H, m), 2.63-3.16(3H, m), 3.73-3.80(4H, m), 6.32-6.39(2H, m), 6.88(1H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.60(3H, m),</p>				

9.00(1H, brs), 12.66(1H, brs)

39(4)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.95-1.12(12H, m), 1.82-2.40(2H, m), 2.61-3.27(4H, m),
3.63(2H, d, J=6.3Hz), 3.85(2H, d, J=6.4Hz), 6.86-7.27(4H, m), 7.61-7.67(2H, m),
5 9.38(1H, brs), 11.45(1H, brs)

39(5)

NMR (CDCl₃) δ 値 : 1.01(12H, d, J=6.8Hz), 1.90-2.30(2H, m), 3.70-3.84(6H, m),
6.33-6.46(2H, m), 6.90(1H, d, J=8.3Hz), 7.49-7.64(3H, m), 10.22(1H, brs),
12.60(1H, brs)

10 39(6)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.94-1.07(12H, m), 1.62-2.27(4H, m), 3.72(2H, s),
3.83(2H, d, J=6.4Hz), 4.05(2H, t, J=6.2Hz), 6.33-6.51(2H, m),
6.92(1H, d, J=8.1Hz), 7.51-7.66(4H, m), 12.64(1H, s)

実施例 40

15 3, 5-ジイソブトキシ安息香酸 1.11g を塩化メチレン 11ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 0.44ml、ついで N, N-ジメチルホルムアミド 20 μl を加え、室温で 2 時間攪拌する。-20℃で塩化アルミニウム 1.67g、ついで 3-(2-イソブトキシフェニル)プロパン酸エチル 1.15g を添加後、5~10℃で 10 分間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。
20 得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=5：1〕で精製すれば、黄色油状物の 3-[5-(3, 5-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロパン酸エチル 1.75g を得る。

25 NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.98-1.26(18H, m), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.86-2.33(3H, m), 2.51-2.74(2H, m), 2.93-3.14(2H, m), 3.70-3.86(6H, m), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 6.63-6.91(4H, m), 7.65-7.84(2H, m)

実施例 41

3-[5-(3, 5-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]

ル] プロパン酸エチル 1.74g をエタノール 9ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 2ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の 3 - [5 - (3 , 5 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸 1.53g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.98-1.11(18H, m), 1.86-2.38(3H, m), 2.58-3.18(4H, m), 3.70-3.87(6H, m), 6.60-6.91(4H, m), 7.68-7.88(2H, m), 8.58(1H, brs)

実施例 4 2

10 2 , 5 - ジイソブトキシ安息香酸 5.00g を塩化メチレン 50ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 2.0ml、ついで N , N - ジメチルホルムアミド 20 μ l を加え、同温で 1 時間攪拌する。 - 30℃ で塩化アルミニウム 7.51g、ついで 3 - (2 - イソブトキシフェニル) プロパン酸エチル 5.17g を添加後、 - 10℃ で 10 分間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1] で精製すれば、黄色油状物の 3 - [5 - (2 , 5 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸エチル 9.21g を得る。

15 NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 1.00(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.62-2.35(3H, m), 2.46-2.66(2H, m), 2.87-3.06(2H, m), 3.59(2H, d, J=6.4Hz), 3.69(2H, d, J=6.4Hz), 3.80(2H, d, J=6.4Hz), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 6.74-7.06(4H, m), 7.56-7.75(2H, m)

実施例 4 3

25 3 - [5 - (2 , 5 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸エチル 5.2g をエタノール 26ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 6ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を

留去すれば、黄色固形物の 3 - [5 - (2 , 5 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸 4.9g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.69(6H, d, J=6.6Hz), 1.00(6H, d, J=6.6Hz),

1.05(6H, d, J=6.4Hz), 1.60-2.29(3H, m), 2.50-3.13(4H, m), 3.58(2H, d, J=6.4Hz),

5 3.69(2H, d, J=6.6Hz), 3.80(2H, d, J=6.4Hz), 6.76-6.91(4H, m), 7.61-7.69(2H, m),

8.28(1H, brs)

実施例 4 4

3, 4 - ジイソペンチルオキシ安息香酸 0.80g を塩化メチレン 8ml に溶解させ、

室温で塩化オキサリル 0.3ml、ついで N, N - ジメチルホルムアミド 20 μl を加

10 え、室温で 1 時間攪拌する。5 ~ 10℃ で塩化アルミニウム 1.10g、ついで 2 - (2

- イソペンチルオキシフェニル) 酢酸イソペンチル 0.95g を添加後、5 ~ 10℃ で

10 分間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび氷水の混合物に加え、有機層

を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカ

15 ラムクロマトグラフィー [溶離液 : ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1] で精製すれば、

黄色油状物の 2 - [5 - (3 , 4 - ジイソペンチルオキシベンゾイル) - 2 - イ
ソペンチルオキシフェニル] 酢酸イソペンチル 1.20g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.86-1.00(24H, m), 1.46-1.95(12H, m), 3.64(2H, s), 4.00-

4.19(8H, m), 6.84-6.93(2H, m), 7.26-7.41(2H, m), 7.69-7.78(2H, m)

20 実施例 4 5

実施例 4 4 と同様にして 3 - [5 - (3 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸エチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.01-1.14(18H, m), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.90-2.36(3H, m),

2.47-2.81(2H, m), 2.86-3.14(2H, m), 3.77-3.86(6H, m), 4.12(2H, q, J=7.1Hz),

25 6.81-6.91(2H, m), 7.26-7.38(2H, m), 7.64-7.71(2H, m)

実施例 4 6

2 - [5 - (3 , 4 - ジイソペンチルオキシベンゾイル) - 2 - イソペンチル
オキシフェニル] 酢酸イソペンチル 1.20g のエタノール 12ml 溶液に 5mol/L 水酸
化ナトリウム 0.6ml を加え、50℃ で 1 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルム

および水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の 2 - [5 - (3 , 4 - ジイソペンチルオキシベンゾイル) - 2 - イソペンチルオキシフェニル] 酢酸 0.88g を得る。

- 5 NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.96(12H, d, J=5.6Hz), 0.98(6H, d, J=5.9Hz), 1.59-1.78(9H, m), 3.70(2H, s), 4.00-4.16(6H, m), 6.88(1H, d, J=8.3Hz), 6.92(1H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.43(2H, m), 7.71-7.82(2H, m), 9.35(1H, brs)

実施例 4 7

- 10 実施例 4 6 と同様にして 3 - [5 - (3 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸を得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値 : 1.06(18H, d, J=6.6Hz), 1.92-2.50(3H, m), 2.65-3.24(4H, m), 3.82(6H, d, J=6.6Hz), 6.82-6.92(2H, m), 7.26-7.40(2H, m), 7.65-7.73(2H, m), 8.54(1H, brs)

実施例 4 8

- 15 3 - (アセチルオキシ) - 4 - イソブトキシ安息香酸 1.00g を塩化メチレン 10ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 0.41ml、ついで N , N - ジメチルホルムアミド 20 μ l を加え、同温で 1 時間攪拌する。5 ~ 10℃ で塩化アルミニウム 1.06g、ついで 1 , 3 - ジイソブトキシベンゼン 1.15g を添加し、同温で 1 時間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得ら
- 20 れた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1] で精製すれば、黄色油状物の酢酸 5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル 1.24g を得る。

- 25 NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.73(6H, d, J=6.8Hz), 1.00(6H, d, J=6.8Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.65-2.40(3H, m), 2.28(3H, s), 3.63(2H, d, J=6.3Hz), 3.77(2H, d, J=6.4Hz), 3.80(2H, d, J=6.4Hz), 6.46-6.57(2H, m), 6.91(1H, d, J=8.5Hz), 7.35(1H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=2.2Hz), 7.67(1H, dd, J=8.6, 2.2Hz)

実施例 4 9

実施例 4 8 と同様にして 2 - [5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソペンチルオキシフェノキシ] 酢酸エチルを得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.72(6H, d, J=6.6Hz), 0.97(6H, d, J=6.4Hz),

- 5 1.05(6H, d, J=6.8Hz), 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-2.34(5H, m),
3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.77(2H, d, J=6.4Hz), 4.10(2H, t, J=6.6Hz),
4.24(2H, q, J=7.1Hz), 4.66(2H, s), 6.46-6.55(2H, m), 6.85(1H, d, J=9.0Hz),
7.29-7.42(3H, m)

実施例 5 0

- 10 実施例 4 8 と同様にして 2 - [5 - (2 , 4 - ジイソペンチルオキシベンゾイル) - 2 - イソペンチルオキシフェノキシ] 酢酸エチルを得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.77(6H, d, J=5.6Hz), 0.98(12H, d, J=5.9Hz),

1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.64-2.04(9H, m), 3.88-4.36(8H, m), 4.66(2H, s), 6.47-6.55(2H, m), 6.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.29-7.38(3H, m)

15 実施例 5 1

酢酸 5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル 0.48g のエタノール 10ml 溶液に 1mol/L 水酸化ナトリウム 3.2ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、淡黄色固形物の (2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) (3 - ヒドロキシー 4 - イソブトキシフェニル) メタノン 0.40g を得る。

NMR(CDC_l₃) δ 値 : 0.72(6H, d, J=6.8Hz), 1.04(12H, d, J=6.6Hz), 1.60-2.30(3H, m),
3.63(2H, d, J=6.4Hz), 3.76(2H, d, J=6.6Hz), 3.86(2H, d, J=6.6Hz), 5.59(1H, s),

- 25 6.46-6.56(2H, m), 6.81(1H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.39(3H, m)

実施例 5 2

(2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) (3 - ヒドロキシー 4 - イソブトキシフェニル) メタノン 0.86g の N , N - ジメチルホルムアミド 9ml 溶液に 60% 水素化ナトリウム 0.12g を添加し、80℃まで昇温させ、2 - ブロモ酢酸エチル 0.52ml を添

加し、80～90℃で30分間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L塩酸でpH2に調整して有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液：ヘキサン：酢酸エチル=5：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の2-〔5-（2，4-ジイソプロトキシベンゾイル）-2-イソプロトキシフェノキシ〕酢酸エチル1.00gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.72(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(12H, d, J=6.6Hz),

1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.50-2.33(3H, m), 3.62(2H, d, J=6.1Hz),

10 3.76(2H, d, J=5.6Hz), 3.83(2H, d, J=6.4Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 4.66(2H, s),
6.46-6.58(2H, m), 6.84(1H, d, J=9.0Hz), 7.27-7.43(3H, m)

実施例 5 3

2-〔5-（2，4-ジイソプロトキシベンゾイル）-2-イソプロトキシフェノキシ〕酢酸エチル0.95gのエタノール10ml溶液に1mol/L水酸化ナトリウム5.7ml
15 を加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、
6mol/L塩酸でpH2に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の2-〔5-（2，4-ジイソプロトキシベンゾイル）-2-イソプロトキシフェノキシ〕酢酸0.83gを得る。

20 NMR(CDCl₃) δ 値： 0.71(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(12H, d, J=6.6Hz), 1.55-2.40(3H, m),
3.62(2H, d, J=6.1Hz), 3.78(2H, d, J=6.6Hz), 3.85(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, s),
6.45-6.58(2H, m), 6.88(1H, d, J=9.0Hz), 7.32-7.52(3H, m), 8.50(1H, brs)

実施例 5 4

実施例 5 3と同様にして2-〔5-（2，4-ジイソプロトキシベンゾイル）-
25 2-イソペンチルオキシフェノキシ〕酢酸を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 0.98(6H, d, J=6.1Hz),

1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.52-2.34(5H, m), 3.62(2H, d, J=6.4Hz),

3.77(2H, d, J=6.6Hz), 4.12(2H, t, J=6.6Hz), 4.67(2H, s), 6.45-6.59(3H, m),

6.89(1H, d, J=9.0Hz), 7.33-7.53(3H, m)

実施例 5 5

実施例 5 3 と同様にして 2 - [5 - (2 , 4 - ジイソペンチルオキシベンゾイル) - 2 - イソペンチルオキシフェノキシ] 酢酸を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.75(6H, d, J=6.1Hz), 0.98(12H, d, J=6.1Hz), 1.18-1.52(3H, m),
5 1.60-2.04(6H, m), 3.87(2H, t, J=6.1Hz), 4.04(2H, t, J=6.6Hz),
4.12(2H, t, J=6.8Hz), 4.66(2H, s), 5.65(1H, brs), 6.45-6.59(2H, m),
6.89(1H, d, J=9.0Hz), 7.33-7.49(3H, m)

実施例 5 6

5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシ安息香酸 4.00g
10 をテトラヒドロフラン 40ml に溶解させ、塩化オキサリル 0.95ml および N , N -
ジメチルホルムアミド 20 μ l を添加後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物にグリ
シンエチルエステル塩酸塩 3.03g、ついでトリエチルアミン 4.2ml を添加し、
加熱還流下、1 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、クロロホルムおよ
び水を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗
15 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残
留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル =
2 : 1] で精製すれば、無色油状物の 2 - { [5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾ
イル) - 2 - イソブトキシベンゾイル] アミノ } 酢酸エチル 4.00g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.66(6H, d, J=6.6Hz), 1.04(6H, d, J=6.1Hz),

20 1.10(6H, d, J=5.1Hz), 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 1.92-2.55(3H, m),
3.62(2H, d, J=6.1Hz), 3.76(2H, d, J=6.6Hz), 3.99(2H, d, J=6.4Hz), 4.12-
4.36(4H, m), 6.46-6.56(2H, m), 7.01(1H, d, J=8.8Hz), 6.97-7.15(1H, m), 7.92-
8.07(1H, m), 8.29-8.51(2H, m)

実施例 5 7

25 2 - { [5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシベンゾ
イル] アミノ } 酢酸エチル 0.64g をエタノール 7ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナ
トリウム 0.73ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチ
ルを加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水
および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶

媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：エタノール＝20：1〕で精製すれば、白色固形物の 2 - { [5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシベンゾイル] アミノ } 酢酸 0.25g を得る。

- 5 NMR(DMSO-d₆) δ 値： 0.61(6H, d, J=6.6Hz), 1.01(12H, d, J=6.4Hz), 1.42-2.40(3H, m), 3.68(2H, d, J=6.1Hz), 3.84(2H, d, J=6.4Hz), 4.00-4.06(4H, m), 6.59-6.66(2H, m), 7.22-7.35(2H, m), 7.80(1H, d, J=7.8Hz), 8.17(1H, d, J=2.0Hz), 8.34-8.48(1H, m), 12.76(1H, brs)

実施例 5 8

- 10 3 - [5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸 1.00g をテトラヒドロフラン 10ml に溶解させ、室温で 1 , 1'-カルボニルジイミダゾール 0.52g を加え、加熱還流下、1 時間攪拌する。室温に冷却後、メタンスルホンアミド 0.22g および 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ-7-セン 0.4ml を添加し、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を
- 15 クロロホルムおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1〕で精製すれば、白色泡状物の N - { 3 - [5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブ
- 20 トキシフェニル] プロパノイル } メタンスルホンアミド 1.10g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.68(6H, d, J=6.6Hz), 1.03(12H, d, J=6.6Hz), 1.54-2.35(3H, m), 2.46-3.20(4H, m), 3.23(3H, s), 3.60(2H, d, J=6.4Hz), 3.73-3.80(4H, m), 6.45-6.55(2H, m), 6.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, d, J=8.3Hz), 7.53-7.64(2H, m), 8.94(1H, brs)

25 実施例 5 9

3 - [5 - (2 , 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸エチル 10.6g のテトラヒドロフラン 100ml 溶液に n - ブチルリチウムの n - ヘキサン溶液 (1.6mol/L) 88ml およびジイソプロピルアミン 17ml から調製したリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン 30ml 溶液を-

60℃で滴下し、同温で1時間攪拌する。-60℃でこの反応混合物をヨウ化メチル
26ml のテトラヒドロフラン 30ml 溶液に滴下後、1時間かけて室温まで昇温させ
る。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得ら
れた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥さ
5 せ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=5:1〕で精製すれば、無色油状物の3-
〔5-（2，4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕-
2-メチルプロパン酸エチル 4.9g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.71(6H, d, J=6.8Hz), 1.02-1.30(18H, m), 1.57-2.30(3H, m),
10 2.46-3.15(3H, m), 3.62(2H, d, J=6.4Hz), 3.78(4H, d, J=6.1Hz), 3.97-4.25(2H, m),
6.46-6.60(3H, m), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.58-7.70(2H, m)

実施例 60

3-〔5-（2，4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕-2-メチルプロパン酸エチル 0.55g をエタノール 3ml に溶解させ、5mol/L
15 水酸化ナトリウム 1.5ml を加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物にクロロホルム
および水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた
有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、
減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1〕で精製すれば、白色固形物の3-
20 〔5-（2，4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕-
2-メチルプロパン酸 0.45g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 0.88-1.26(15H, m), 1.61-2.33(3H, m),
2.54-3.25(3H, m), 3.61(2H, d, J=6.3Hz), 3.77(4H, d, J=6.4Hz), 6.46-6.58(2H, m),
6.79(1H, d, J=9.0Hz), 7.24(1H, brs), 7.35(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.71(2H, m)

25 実施例 61

3-〔5-（2，4-ジイソブトキシベンゾイル）-2-イソブトキシフェニル〕プロパン酸エチル 10.00g のエタノール 20ml 溶液にヒドロキシルアミン塩酸
塩 5.59g およびピリジン 7ml を添加し、加熱還流下、4.5時間攪拌する。室温に
冷却後、反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、有機層を分取する。得られ

た有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1〕で精製すれば、淡褐色油状物の3-
5 {5-[(2, 4-ジイソブトキシフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-
イソブトキシフェニル}プロパン酸エチル 10.20gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.72-1.30(21H, m), 1.62-2.33(3H, m), 2.42-3.00(4H, m),
3.46-3.79(6H, m), 4.10(2H, q, J=7.3Hz), 6.39-6.82(3H, m), 7.04-7.31 (3H, m),
7.99 (1H, brs)

実施例 6 2

- 10 実施例 6 1 と同様にして 2-{5-[(3, 4-ジイソペンチルオキシフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-イソペンチルオキシフェニル}酢酸イソペンチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.86-0.98(24H, m), 1.46-1.92(12H, m), 3.56-3.61(2H, m),
3.93-4.17(8H, m), 6.75-6.95(3H, m), 7.17-7.40(3H, m), 8.20(1H, brs)

- 15 実施例 6 3

実施例 6 1 と同様にして 2-{5-[(3, 4-ジイソペンチルオキシフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-イソペンチルオキシフェニル}酢酸を得る。
NMR(CDCl₃) δ 値： 0.91-0.97(18H, m), 1.57-1.93(9H, m), 3.68-3.71(2H, m),
3.88-4.13(6H, m), 5.20(1H, brs), 6.73-7.60(7H, m)

- 20 実施例 6 4

実施例 6 1 と同様にして 3-{5-[(2-ヒドロキシ-4-イソブトキシフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-イソブトキシフェニル}プロパン酸メチルを得る。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1〕で、異性体を分離する。

- 25 低極性オキシム

NMR(CDCl₃) δ 値： 1.00(6H, d, J=6.4Hz), 1.07(6H, d, J=6.4Hz), 1.92-2.31(2H, m),
2.56-2.73(2H, m), 2.92-3.09(2H, m), 3.65(3H, s), 3.70(2H, d, J=6.6Hz),
3.80(2H, d, J=6.1Hz), 6.30(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.51(1H, d, J=2.4Hz),
6.75(1H, d, J=8.8Hz), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 7.11-7.26(2H, m), 7.44(1H, s),

11.33(1H, s)

高極性オキシム

NMR(CDC₃) δ 値 : 1.03(6H, d, J=6.8Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.94-2.26(2H, m),
2.44-2.62(2H, m), 2.80-2.96(2H, m), 3.64(3H, s), 3.76(4H, d, J=6.4Hz),
5 6.45(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.59(1H, d, J=2.2Hz), 6.75(1H, d, J=9.0Hz),
6.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.18-7.26(2H, m), 7.49(2H, brs)

実施例 6 5

3 - { 5 - [(2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル]
- 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸エチル 2.0g の N , N - ジメチルホルム
10 アミド 5ml 溶液に 60% 水素化ナトリウム 0.19g を添加し、室温で 30 分間攪拌後、
2 - ブロモアセトアミド 1.07g を添加し、室温で 1 時間さらに 80℃ で 15 分間攪
拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に
調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、
無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を
15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1] で
精製すれば、無色油状物の 3 - { 5 - [(2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ) イ
ミノ] (2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) メチル } - 2 - イソブトキシフェニル }
プロパン酸エチル 1.09g を得る。

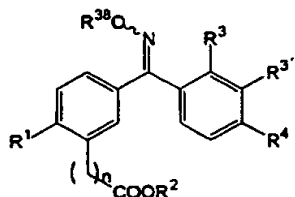
NMR(CDC₃) δ 値 : 0.79(6H, d, J=6.8Hz), 1.05(12H, d, J=6.6Hz),

20 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.60-2.40(3H, m), 2.44-2.67(2H, m), 2.80-3.05(2H, m),
3.47-3.80(6H, m), 4.11(2H, q, J=7.3Hz), 4.61(2H, s), 5.45-5.61(1H, m), 6.42-
7.02 (5H, m), 7.19-7.39 (2H, m)

実施例 6 6

実施例 6 5 と同様にして表 8 6 の化合物を得る。

25 【表 8 6】



	No.	n	R ¹	R ³	R ^{3'}	R ⁴	R ^{3 8}	R ²

5	66(1)	1	0-iAm	H	0-iAm	0-iAm	CH ₂ CO ₂ Et	iAm
	66(2)	1	0-iAm	H	0-iAm	0-iAm	CH ₂ CONH ₂	iAm
	66(3)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	CH ₂ Ph	Me
	66(4)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	CH ₂ -3-Py	Me
	66(5)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	CH ₂ CONH ₂	Me
10	66(6)	1	0-iAm	H	0-iAm	0-iAm	nPr	iAm

66(1)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.86-0.98(24H, m), 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 1.42-1.93(12H, m), 3.56-3.59(2H, m), 3.86-4.36(10H, m), 4.70(2H, s), 6.70-7.53(6H, m)

15 66(2)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.87-0.99(24H, m), 1.42-1.93(12H, m), 3.57-3.62(2H, m), 3.97-4.18(8H, m), 4.63-4.64(2H, m), 5.56(1H, brs), 6.15(1H, brs), 6.71-6.94(3H, m), 7.20-7.40(3H, m)

66(3)

20 NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.99(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=7.6Hz), 1.90-2.31(2H, m), 2.54-2.71(2H, m), 2.90-3.06(2H, m), 3.64(3H, s), 3.68(2H, d, J=7.3Hz), 3.79(2H, d, J=6.3Hz), 5.10(2H, s), 6.26(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.47(1H, d, J=2.5Hz), 6.70(1H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 7.06-7.34(7H, m), 11.11(1H, s)

25 66(4)

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.99(6H, d, J=7.1Hz), 1.07(6H, d, J=6.8Hz), 1.92-2.31(2H, m),
 2.71(2H, t, J=6.8Hz), 2.98(2H, t, J=6.8Hz), 3.64(3H, s), 3.68(2H, d, J=8.4Hz),
 3.79(2H, d, J=6.1Hz), 5.14(2H, s), 6.28(1H, dd, J=4.7, 2.4Hz),
 6.47(1H, d, J=2.4Hz), 6.70(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, d, J=8.5Hz), 7.04-
 5 7.36(3H, m), 7.62-7.72(1H, m), 8.50-8.54(2H, m), 10.97(1H, s)

66(5)

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.00(6H, d, J=6.6Hz), 1.08(6H, d, J=6.8Hz), 1.95-2.33(2H, m),
 2.60-2.74(2H, m), 2.91-3.07(2H, m), 3.62(3H, s), 3.72(2H, d, J=6.6Hz),
 3.81(2H, d, J=6.4Hz), 4.58(2H, s), 5.64(1H, brs),
 10 6.05(1H, brs), 6.31(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 6.52(1H, d, J=2.4Hz),
 6.72(1H, d, J=8.8Hz), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.08-7.15(2H, m), 10.63(1H, s)

実施例 6 7

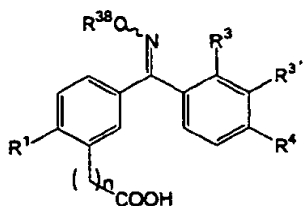
3 - { 5 - [[(2 - アミノ - 2 - オキシエトキシ) イミノ] (2 , 4 - ジイソブ
 トキシフェニル) メチル] - 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸エチル 1.08g
 15 のエタノール 10ml 溶液に 5mol/L 水酸化ナトリウム 1.1ml を加え、室温で 3 時間
 攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整
 して有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 : クロロホルム : エタノール = 10 : 1]
 20 で精製すれば、白色泡状物の 3 - { 5 - [[(2 - アミノ - 2 - オキシエトキシ)
 イミノ] (2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) メチル] - 2 - イソブトキシフェニ
 ル } プロパン酸 0.68g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.63-1.09(18H, m), 1.51-2.35(3H, m), 2.47-3.09(4H, m),
 3.47-3.79(6H, m), 4.59-4.65(2H, m), 6.40-7.65(9H, m)

25 実施例 6 8

実施例 6 7 と同様にして表 8 7 の化合物を得る。

【表 8 7】



	No.	n	R ¹	R ³	R ^{3'}	R ⁴	R ^{3,8}

5	68(1)	1	0-iAm	H	0-iAm	0-iAm	nPr
	68(2)	1	0-iAm	H	0-iAm	0-iAm	CH ₂ CO ₂ H
	68(3)	1	0-iAm	H	0-iAm	0-iAm	CH ₂ CONH ₂
	68(4)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	CH ₂ Ph
	68(5)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	CH ₂ -3-Py
10	68(6)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	CH ₂ CO ₂ H
	68(7)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	CH ₂ CONH ₂
	68(8)	2	0-iBu	OH	H	0-iBu	H
	68(9)	2	0-iBu	0-iBu	H	0-iBu	H

15	68(1)						
	NMR(CDCl ₃) δ 值 : 0.92-0.98(21H, m), 1.68-1.94(11H, m), 3.63(2H, s), 3.93-4.20(8H, m), 6.78-7.48(7H, m)						
	68(2)						
	NMR(CDCl ₃) δ 值 : 0.90-0.96(18H, m), 1.57-1.92(9H, m), 3.64(2H, s), 3.89-						
20	4.18(6H, m), 4.73(2H, s), 6.75-7.41(6H, m), 8.77(2H, brs)						
	68(3)						
	NMR(CDCl ₃) δ 值 : 0.92-0.99(18H, m), 1.61-1.72(9H, m), 3.67(2H, s), 3.90-						
	4.12(6H, m), 4.61-4.68(2H, m), 6.20(1H, brs), 6.59(1H, brs), 6.74-7.60(7H, m)						
	68(4)						
25	NMR(CDCl ₃) δ 值 : 0.96(6H, d, J=6.8Hz), 1.06(6H, d, J=6.8Hz), 1.80-2.30(2H, m),						

2.60-2.75(2H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.67(2H, d, J=6.4Hz), 3.78(2H, d, J=6.4Hz),
5.09(2H, s), 6.27(1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 6.47(1H, d, J=2.5Hz),
6.71(1H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=9.0Hz), 7.07-7.33(8H, m), 11.00(1H, brs)
68(5)

5 NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.98(6H, d, J=6.6Hz), 1.07(6H, d, J=7.1Hz), 1.83-2.40(2H, m),
2.71(2H, t, J=6.6Hz), 3.03(2H, t, J=6.6Hz), 3.68(2H, d, J=6.6Hz),
3.80(2H, d, J=6.4Hz), 5.16(2H, s), 6.26(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz),
6.46(1H, d, J=2.4Hz), 6.71(1H, d, J=8.8Hz), 6.89(1H, d, J=9.3Hz), 7.07-
7.40(4H, m), 7.60-7.73(1H, m), 8.40-8.48(3H, m)

10 68(6)

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.99(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=6.1Hz), 1.92-2.37(2H, m),
2.64-2.78(2H, m), 2.92-3.09(2H, m), 3.70(2H, d, J=6.6Hz), 3.78(2H, d, J=7.1Hz),
4.65(2H, s), 6.30(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 6.50(1H, d, J=2.2Hz),
6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 7.10(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),

15 7.38(1H, d, J=1.5Hz), 10.30(3H, brs)

68(7)

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.00(6H, d, J=6.8Hz), 1.07(6H, d, J=6.8Hz), 1.93-2.29(2H, m),
2.67-3.00(4H, m), 3.67-3.83(4H, m), 4.54(2H, s), 6.23-6.36(3H, m),
6.50(1H, d, J=2.2Hz), 6.73(1H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, d, J=9.0Hz), 6.99-

20 7.25(3H, m), 10.60(1H, brs)

68(8)

シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1〕で、異性体を分離後、NMRを測定した。

低極性オキシム

25 NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 0.96(6H, d, J=6.8Hz), 1.03(6H, d, J=6.6Hz), 1.78-2.21(2H, m),
2.49-2.85(4H, m), 3.69-3.86(4H, m), 6.29-6.46(2H, m), 6.71(1H, d, J=8.6Hz),
6.94-7.08(4H, m), 11.70(2H, brs)

高極性オキシム

NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 1.00(12H, d, J=6.6Hz), 1.80-2.17(2H, m), 2.47-2.80(4H, m),

3.74(4H, d, J=3.9Hz), 6.41-6.47(2H, m), 6.80-7.15(3H, m), 7.39-7.40(1H, m),
9.20(1H, brs), 11.50(2H, brs)

68(9)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.73(6H, d, J=6.6Hz), 1.00-1.07(12H, m), 1.78-2.31(3H, m),

5 2.69-3.00(4H, m), 3.59-3.76(6H, m), 6.40-6.80(3H, m), 7.05-7.28(2H, m),

7.49(1H, s), 8.76(2H, brs)

実施例 6 9

3 - { 5 - [(2, 4 - ジイソブトキシフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル]
- 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸エチル 6.00g のメタノール 60ml 溶液に
10 5℃で塩化ニッケル(II) 6 水和物 5.56g を添加後、水素化ホウ素ナトリウム 4.42g
を 1 時間かけて分割添加する。反応混合物に水を加え、ついで 6mol/L 塩酸を滴下
して室温で 10 分間攪拌する。飽和重曹水で pH9 に調整し、塩化メチレンを加え、
有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫
酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、褐色油状物の 3 - { 5
15 - [アミノ (2, 4 - ジイソブトキシフェニル) メチル] - 2 - イソブトキシ
フェニル } プロパン酸エチル 4.97g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.94-1.06(18H, m), 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.66-2.29(5H, m),
2.44-2.69(2H, m), 2.79-3.05(2H, m), 3.68(6H, d, J=6.4Hz), 4.09(2H, q, J=7.1Hz),
5.36(1H, s), 6.32-6.50(2H, m), 6.73(1H, d, J=9.0Hz), 7.02-7.28(3H, m)

20 実施例 7 0

3 - { 5 - [アミノ (2, 4 - ジイソブトキシフェニル) メチル] - 2 - イソ
ブトキシフェニル } プロパン酸エチル 1.10g の塩化メチレン 11ml 溶液にトリエチ
ルアミン 0.4ml、ついでメタンスルホニルクロリド 0.2ml を 5~10℃で滴下後、同
温で 3 時間攪拌する。反応混合物に塩化メチレンおよび水を加え、有機層を分取
25 する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、黄褐色油状物 3 - (5 - { 2, 4 -
ジイソブトキシフェニル } [(メチルスルホニル) アミノ] メチル) - 2 - イソブ
トキシフェニル) プロパン酸エチル 1.26g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.78-1.30(21H, m), 1.72-2.31(3H, m), 2.40-3.15(4H, m),

2.65(3H, s), 3.63-3.80(6H, m), 4.09(2H, q, J=7.1Hz), 5.40(1H, d, J=8.3Hz),
5.69(1H, d, J=8.3Hz), 6.39-6.57(2H, m), 6.71(1H, d, J=8.3Hz), 7.02-7.31(3H, m)

実施例 7 1

実施例 7 0 と同様にして 3 - { 5 - [(アセチルアミノ) (2, 4 - ジイソブト
5 キシフェニル) メチル] - 2 - イソブトキシフェニル} プロパン酸エチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.84-1.06(18H, m), 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.71-2.22(3H, m),
2.03(3H, s), 2.22-2.71(2H, m), 2.78-3.08(2H, m), 3.61-3.74(6H, m),
4.09(2H, q, J=7.1Hz), 6.18-6.72(5H, m), 6.93-7.15(3H, m)

実施例 7 2

10 実施例 7 0 と同様にして 3 - { 5 - [[(アミノカルボニル) アミノ] (2, 4 -
ジイソブトキシフェニル) メチル] - 2 - イソブトキシフェニル} プロパン酸エ
チルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.85-1.06(18H, m), 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-2.29(3H, m),
2.40-2.60(2H, m), 2.79-3.08(2H, m), 3.61-3.72(6H, m), 4.08(2H, q, J=7.1Hz),
15 4.47(2H, brs), 5.41(1H, d, J=6.8Hz), 5.93(1H, d, J=6.8Hz), 6.37-6.45(2H, m),
6.60-6.73(1H, m), 7.00-7.15(3H, m)

実施例 7 3

3 - (5 - { 2, 4 - ジイソブトキシフェニル) [(メチルスルホニル) アミノ]
メチル} - 2 - イソブトキシフェニル) プロパン酸エチル 1.26g のエタノール 7ml
20 溶液に 5mol/L 水酸化ナトリウム 1.3ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合
物に水およびクロロホルムを加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取す
る。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム
で乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1] で精製すれば、淡黄色油
25 状物の 3 - (5 - { 2, 4 - ジイソブトキシフェニル) [(メチルスルホニル) ア
ミノ] メチル} - 2 - イソブトキシフェニル) プロパン酸 0.92g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.80-1.06(18H, m), 1.80-2.30(3H, m), 2.44-3.07(4H, m),
2.66(3H, s), 3.58-3.81(6H, m), 5.73(2H, brs), 6.39-6.58(2H, m),
6.71(1H, d, J=9.3Hz), 7.02-7.25(3H, m), 8.78(1H, brs)

実施例 7 4

実施例 7 3 と同様にして 3 - { 5 - [(アセチルアミノ)(2, 4 - ジイソブトキシフェニル)メチル] - 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.83-1.04(18H, m), 1.89-2.25(6H, m), 2.55-3.00(4H, m),

5 3.57-3.80(6H, m), 6.20-7.19(8H, m), 9.04(1H, brs)

実施例 7 5

実施例 7 3 と同様にして 3 - { 5 - [[(アミノカルボニル)アミノ](2, 4 - ジイソブトキシフェニル)メチル] - 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸を得る。

10 NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.87-1.04(18H, m), 1.84-2.28(3H, m), 2.48-3.07(4H, m),

3.04-3.70(6H, m), 5.20(2H, brs), 5.90-6.03(2H, m), 6.39-7.18(7H, m)

実施例 7 6

60%水素化ナトリウム 0.85g の N, N - ジメチルホルムアミド 5ml 懸濁液に、室温でジエチルホスホノ酢酸エチル 4.2ml を 10 分間かけて滴下後、30 分間攪拌し、さらに 3 - [5 - (2, 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 2 - イソブトキシフェニル] プロパン酸 1.00g を加え、110℃で 5 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1] で精製すれば、淡黄色油状物の 3 - { 5 - [1 - (2, 4 - ジイソブトキシフェニル) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 1 - プロペニル] - 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸 0.36g を得る。

20 NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.70-1.30(21H, m), 1.56-2.33(3H, m), 2.47-3.05(4H, m),

3.52-3.76(6H, m), 3.91-4.21(2H, m), 6.17-7.18(7H, m), 8.44(1H, brs)

25 実施例 7 7

実施例 7 6 と同様にして 2 - { 5 - [1 - (3, 4 - ジイソペンチルオキシフェニル) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 1 - プロペニル] - 2 - イソブトキシフェニル } 酢酸を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.92-0.98(18H, m), 1.13(3H, t, J=7.1Hz), 1.56-1.94(9H, m),

3.64(2H, s), 3.89-4.09(8H, m), 6.21(1H, s), 6.78-7.08(7H, m)

実施例 7 8

3 - { 5 - [1 - (2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) - 3 - エトキシ - 3 -
オキソ - 1 - プロペニル] - 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸 0.79g をエ
5 タノール 7ml およびテトラヒドロフラン 3ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウ
ム 8ml を加え、室温で 2.5 時間、ついで 60℃ で 1.5 時間攪拌する。反応混合物に
クロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。
得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾
燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマト
10 グラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1] で精製すれば、淡黄色泡状物
の 3 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 4 - イソブトキシフェニル] - 3 - (2 ,
4 - ジイソブトキシフェニル) } - 2 - プロペン酸 0.58g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.70-1.06(18H, m), 1.60-2.33(3H, m), 2.40-3.07(4H, m),
3.56(2H, d, J=6.1Hz), 3.72(4H, d, J=6.1Hz), 6.16-7.12(7H, m), 9.36(2H, brs)

15 実施例 7 9

3 - { 5 - [1 - (2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) - 3 - エトキシ - 3 -
オキソ - 1 - プロペニル] - 2 - イソブトキシフェニル } プロパン酸 0.60g をエ
タノール 6ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 0.12g を添加後、水素気流下、室
温で 1 時間攪拌する。反応混合物をセライト濾過後、減圧下に溶媒を留去し、粗
20 生成物を得る。得られた粗生成物をエタノール 4ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナ
トリウム 0.7ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよ
び水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を
水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧下に
溶媒を留去すれば、白色泡状物の 3 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 4 - イ
25 ソブトキシフェニル] - 3 - (2 , 4 - ジイソブトキシフェニル) } プロパン酸
0.53g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.99(18H, d, J=6.6Hz), 1.80-2.30(3H, m), 2.44-3.09(6H, m),
3.66(6H, d, J=6.4Hz), 4.64-4.91(1H, m), 6.33-6.40(2H, m), 6.67(1H, d, J=9.0Hz),
6.91-7.06(3H, m), 9.90(2H, brs)

実施例 8 0

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - イソブチル - 1 H - インドール - 5 - カル
ボン酸 0.12g を塩化メチレン 3ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 50 μ l、つ
いで N, N - ジメチルホルムアミド 20 μ l を添加し、同温で 1 時間攪拌する。5
5 ~ 10℃ で塩化アルミニウム 0.12g、ついで 1, 3 - ジイソブトキシベンゼン 0.13g
を添加後、同温で 30 分間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび氷水の混合
物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:
10 1] で精製すれば、無色油状物の 5 - (2, 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 1
- イソブチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル 0.18g を得る。
NMR(CDC1₃) δ 値: 0.57(6H, d, J=6.6Hz), 0.84-1.10(12H, m), 1.40(3H, t, J=7.1Hz),
1.85-2.44(3H, m), 3.57-3.82(4H, m), 4.33-4.45(4H, m), 6.44-6.58(2H, m),
7.05-8.07(5H, m)

15 実施例 8 1

実施例 8 0 と同様にして 3 - ブロモ - 5 - (2, 4 - ジイソブトキシベンゾイ
ル) - 1 - イソブチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルを得る。
NMR(CDC1₃) δ 値: 0.56(6H, d, J=6.6Hz), 0.65-1.58(16H, m), 1.91-2.36(2H, m),
3.62(2H, d, J=6.1Hz), 3.80(2H, d, J=6.4Hz), 4.23-4.58(4H, m), 6.30-
20 6.63(2H, m), 7.31-7.52(2H, m), 7.90(1H, dd, J=8.9, 2.2Hz), 8.10(1H, s)

実施例 8 2

5 - (2, 4 - ジイソブトキシベンゾイル) - 1 - イソブチル - 1 H - インド
ール - 2 - カルボン酸エチル 0.18g をエタノール 2ml に溶解させ、5mol/L 水酸化
ナトリウム 0.3ml を添加し、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に水およびクロ
25 ロホルムを加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機
層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧
下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶
離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1] で精製すれば、白色固形物の 5 - (2, 4 -
ジイソブトキシベンゾイル) - 1 - イソブチル - 1 H - インドール - 2 - カルボ

ン酸 0.15g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.57(6H, d, J=6.8Hz), 0.90(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=6.6Hz),
1.46-2.40(3H, m), 3.61(2H, d, J=6.3Hz), 3.80(2H, d, J=6.4Hz),
4.43(2H, d, J=7.3Hz), 6.50-6.63(2H, m), 7.35-7.52(4H, m),
5 7.90(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.10(1H, s)

実施例 8 3

実施例 8 2 と同様にして 3-ブロモ-5-(2, 4-ジイソブトキシベンゾイル)-1-イソブチル-1H-インドール-2-カルボン酸を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 0.56(6H, d, J=6.6Hz), 0.88(6H, d, J=6.6Hz),
10 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.40-1.80(1H, m), 1.86-2.34(2H, m), 3.63(2H, d, J=6.1Hz),
3.80(2H, d, J=6.3Hz), 4.43(2H, d, J=7.1Hz), 4.93(1H, br s), 6.51-6.61(2H, m),
7.35-7.54(2H, m), 7.89-8.08(2H, m)

実施例 8 4

3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-イソブトキシ安息香酸 8.0g
15 のテトラヒドロフラン 80ml 溶液に塩化オキサリル 3.6ml、ついで N, N-ジメチルホルムアミド 60μl を滴下後、室温で 1 時間攪拌する。この反応混合物にピロール 8.5ml およびメチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン 1mol/L 溶液 82ml から調製したピロール試薬を -70℃ で滴下する。滴下後、1 時間かけて室温まで昇温し、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を氷冷し、飽和塩化アンモニウム
20 水を滴下後、室温で 15 分間攪拌し、酢酸エチルを加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1] で精製すれば、茶褐色固形物の 3-[2-イソブトキシ-5-(1H-ピロール-2-イルカルボニル)フェニル]
25 プロパン酸エチル 5.0g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.07(6H, d, J=6.8Hz), 1.23(3H, t, J=7.3Hz), 1.95-2.32(1H, m),
2.62-2.71(2H, m), 2.93-3.13(2H, m), 3.82(2H, d, J=6.4Hz), 4.13(2H, q, J=7.1Hz),
6.25-6.36(1H, m), 6.83-6.93(2H, m), 7.05-7.15(1H, m), 7.79-7.87(2H, m),
9.80(1H, brs)

実施例 8 5

3-メチルブタノイルクロリド 1.1ml の塩化メチレン 10ml 溶液に室温で塩化アルミニウム 1.16g を添加、ついで 0℃ で 3- [2-イソブトキシ-5-(1H-ピロール-2-イルカルボニル)フェニル]プロパン酸エチル 1.00g の塩化メチレン 10ml 溶液を滴下後、0℃ で 30 分間、ついで室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=5：1] で精製すれば、淡褐色固形物の 3-メチルブタン酸 2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4- {[4-(3-メチルブタノイル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}フェニル 0.94g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.99(6H, d, J=6.4Hz), 1.10(6H, d, J=6.4Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.06-3.06(10H, m), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.16-7.29(2H, m), 7.71-7.89(3H, m), 10.50(1H, brs)

実施例 8 6

3-メチルブタン酸 2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4- {[4-(3-メチルブタノイル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}フェニル 0.9g の N, N-ジメチルホルムアミド 18ml 溶液に 60% 水素化ナトリウム 0.12g、ついでヨウ化イソペンチル 0.4ml を添加後 50-60℃ で 1 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の 3-メチルブタン酸 2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4- {[1-イソペンチル-4-(3-メチルブタノイル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}フェニル 0.7g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.97(12H, d, J=6.4Hz), 1.09(6H, d, J=6.3Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.46-1.87(3H, m), 2.09-3.06(10H, m), 4.13(2H, q, J=7.1Hz), 4.32-4.50(2H, m), 7.10-7.21(2H, m), 7.54-7.76(3H, m)

実施例 8 7

3-メチルブタン酸 2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-([1-
イソペンチル-4-(3-メチルブタノイル)-1H-ピロール-2-イル]カル
ボニル)フェニル 0.68g のテトラヒドロフラン 4ml 溶液をエタノール 14ml およ
5 び 1mol/L 水酸化ナトリウム 13ml の混合物に 40~50℃で滴下し、同温で 1 時間攪
拌する。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、
有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸
マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を N, N-
ジメチルホルムアミド 14ml に溶解させ、炭酸カリウム 0.89g およびヨウ化イソ
10 ペンチル 0.9ml を添加後、100℃で 15 分間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却
し、酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整して有機層を
分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=5：1〕で精製すれば、
15 無色油状物の 3-[5-([1-イソペンチル-4-(3-メチルブタノイル)-
1H-ピロール-2-イル]カルボニル)-2-(イソペンチルオキシ)フェニ
ル]プロパン酸イソペンチル 0.69g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値： 0.86-1.02(24H, m), 1.45-2.40(10H, m), 2.56-2.70(4H, m)
2.90-3.08(2H, m), 4.06(2H, d, J=6.4Hz), 4.13(2H, d, J=6.6Hz),
20 4.38(2H, t, J=7.2Hz), 6.89(1H, d, J=9.3Hz), 7.07(1H, d, J=1.5Hz),
7.52(1H, d, J=1.5Hz), 7.69-7.79(2H, m)

実施例 8 8

3-[5-([1-イソペンチル-4-(3-メチルブタノイル)-1H-ピロ
ール-2-イル]カルボニル)-2-(イソペンチルオキシ)フェニル]プロパ
25 ン酸イソペンチル 0.67g のエタノール 14ml 溶液に 1mol/L 水酸化ナトリウム 3.6ml
を添加後、50℃で 1 時間攪拌する。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、
6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和
食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去す
れば、白色固形物の 3-[5-([1-イソペンチル-4-(3-メチルブタノイ

ル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] カルボニル} - 2 - (イソペンチルオキシ) フェニル] プロパン酸 0.56g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.97(18H, d, J=6.1Hz), 1.52-2.41(7H, m), 2.58-2.73(4H, m), 2.94-3.10(2H, m), 4.09(2H, t, J=5.6Hz), 4.38(2H, t, J=6.3Hz), 6.04(1H, brs), 6.91(1H, d, J=8.8Hz), 7.11(1H, d, J=1.7Hz), 7.47(1H, d, J=1.7Hz), 7.69-7.77(2H, m)

実施例 8 9

1, 3 - ジイソペンチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 0.17g の塩化メチレン 9ml 溶液に塩化オキサリル 60 μl、ついで N, N - ジメチルホルムアミド 20 μl を加え、室温で 2 時間攪拌する。塩化アルミニウム 0.42g、ついで 2 - (2 - イソペンチルオキシフェニル) 酢酸イソペンチル 0.38g を室温で添加後、同温で 30 分間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1] で精製すれば、淡黄色油状物の 2 - [5 - [(1, 3 - ジイソペンチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] - 2 - (イソペンチルオキシ) フェニル] 酢酸イソペンチル 0.29g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.87-1.01(24H, m), 1.31-1.92(12H, m), 3.65(2H, s), 3.84-4.20(8H, m), 6.89-7.05(2H, m), 7.52-7.81(4H, m)

実施例 9 0

2 - [5 - [(1, 3 - ジイソペンチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] - 2 - (イソペンチルオキシ) フェニル] 酢酸イソペンチル 0.28g をエタノール 3ml およびテトラヒドロフラン 3ml に溶解させ、1mol/L 水酸化ナトリウム 1.4ml を添加し、室温で 3 時間攪拌する。反応混合物に水およびクロロホルムを加え、2mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色泡状物の 2 - [5 -

[(1, 3-ジイソペンチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)カルボニル]-2-(イソペンチルオキシ)フェニル]酢酸 0.21g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値: 0.96(18H, d, J=5.6Hz), 1.38-2.02(9H, m), 3.71(2H, s), 3.85-4.16(6H, m), 6.88-7.81(7H, m)

実施例 9 1

3-[5-(2, 4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロパン酸 50.0g および炭酸カリウム 22.0g の N, N-ジメチルホルムアミド 150ml 懸濁液にヨードメタン 9.9ml を室温で滴下後、同温で 30 分間攪拌する。

- 10 反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=5:1〕で精製すれば、淡褐色固形物の 3-[5-(2, 4-ジイソブトキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロパン酸メチル 51.0g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値: 0.70(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(12H, d, J=6.8Hz), 1.58-2.40(3H, m), 2.49-3.05(4H, m), 3.59-3.82(6H, m), 3.66(3H, s), 6.47-6.59(2H, m), 6.79(1H, d, J=9.3Hz), 7.35(1H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.68(2H, m)

実施例 9 2

- 20 実施例 3 3 の化合物 33(6)は次の方法でも合成することができる。

3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-イソペンチルオキシ安息香酸 0.90g を塩化メチレン 9ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 0.31ml、ついで N, N-ジメチルホルムアミド 20μl を加え、室温で 1 時間攪拌する。5~10℃で塩化アルミニウム 0.78g、ついで 1, 3-ジイソブトキシベンゼン 0.78g を添加し、
25 同温で 30 分間、さらに室温で 30 分間攪拌する。室温で塩化アルミニウム 0.39g を添加後、同温で 30 分間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=10:

1] で精製すれば、淡黄色油状物の 3-[5-(2-ヒドロキシ-4-イソブトキシベンゾイル)-2-イソペンチルオキシフェニル]プロパン酸エチル 0.67g を得る。

実施例 9 3

- 5 3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-イソブトキシ安息香酸 1.00g を塩化メチレン 10ml に溶解させ、室温で塩化オキサリル 0.36ml、ついで N, N-ジメチルホルムアミド 20 μ l を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。5~10℃で塩化アルミニウム 0.95g、ついで 1, 3-ジイソペンチルオキシベンゼン 1.02g を添加後、同温で 30 分間さらに室温で 30 分間攪拌する。室温で塩化アルミニウム
- 10 0.45g を添加後、同温で 30 分間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=10：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の 3-[5-(2-ヒドロキシ-4-イ
- 15 ソペンチルオキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロパン酸エチル 0.63g を得る。得られた油状物の 0.60g をエタノール 12ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 1.3ml を添加し、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、
- 20 減圧下に溶媒を留去すれば、淡黄色固形物の [5-(2-ヒドロキシ-4-イソペンチルオキシベンゾイル)-2-イソブトキシフェニル]プロパン酸 0.48g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.96(6H, d, J=6.1Hz), 1.07(6H, d, J=6.6Hz), 1.59-2.32(4H, m), 2.66-3.11(4H, m), 3.82(2H, d, J=6.1Hz), 4.04(2H, t, J=6.1Hz), 6.33-6.62(2H, m),

25 6.89(1H, d, J=9.0Hz), 7.48-7.57(3H, m), 8.70(1H, brs), 12.67(1H, s)

参考例 1

ヨウ化イソペンチルトリフェニルホスホニウム 39.8g をテトラヒドロフラン 100ml に懸濁させ、-25~-20℃で n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (1.6mol/L) 52ml を滴下する。-25~-15℃で 1 時間攪拌し、室温まで 1 時間かけ

て昇温させる。反応混合物にテトラヒドロフラン 50ml に溶解させた 1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-オン 10.0g を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 95: 5] で精製すれば、無色油状物の 8-(3-メチルブチリデン)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン 10.5g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値: 0.87(6H, d, J=6.3Hz), 1.1-2.4(11H, m), 3.96(2H, s), 3.97(2H, s), 5.16(1H, t, J=7.4Hz)

参考例 2

8-(3-メチルブチリデン)-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン 10.0g をテトラヒドロフラン 50ml に溶解させ、6mol/L 塩酸 50ml を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 98: 2] で精製すれば、無色油状物の 4-(3-メチルブチリデン)-1-シクロヘキサノン 6.6g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値: 0.91(6H, d, J=6.4Hz), 1.2-2.8(11H, m), 5.37(1H, t, J=7.3Hz)

参考例 3

4-(3-メチルブチリデン)-1-シクロヘキサノン 1.0g、D-システイン・塩酸塩・1水和物 1.1g および酢酸ナトリウム 0.52g をエタノール 3.5ml および水 1.5ml の混合溶媒に溶解させ、室温で 2 時間攪拌する。反応液に水を加え、析出する結晶を濾取すれば、無色結晶の (3S)-8-(3-メチルブチリデン)-1-チア-4-アザスピロ [4. 5] -デカン-3-カルボン酸 0.81g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値: 0.87(6H, d, J=6.1Hz), 1.2-2.8(11H, m), 3.1-3.6(2H, m), 4.34(1H, t, J=7.8Hz), 5.19(1H, t, J=7.1Hz), 6.9-7.5(2H, bs)

参考例 4

サリチル酸メチル 10.0g、炭酸カリウム 18.1g およびヨウ化イソブチル 11.3ml

をN,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解させ、加熱還流下に 1.5 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合溶媒に加え、6mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=95：5〕で精製すれば、淡黄色油状物の 2-イソブトキシ安息香酸メチル 4.2g を得る。NMR(CDCl₃) δ 値：1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.8-2.4(1H, m), 3.79(2H, d, J=6.4Hz), 3.98(3H, s), 6.8-7.1(2H, m), 7.3-7.6(1H, m), 7.7-7.9(1H, m)

参考例 5

2-イソブトキシ安息香酸メチル 4.1g をメタノール 20ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 6ml を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の 2-イソブトキシ安息香酸 3.9g を得る。

参考例 6

2-イソブトキシ安息香酸 3.8g および塩化チオニル 2.8ml を塩化メチレン 40ml に溶解させ、加熱還流下で 1 時間攪拌する。この反応混合物をN-メチルニトロソウレア 53.0g、水酸化カリウム 83.0g、水 120ml およびエチルエーテル 150ml より調製したジアゾメタンを含むエチルエーテル溶液に 5~10℃で滴下し、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にエチルエーテル、酢酸および水を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をメタノール 30ml に溶解させ、25~30℃で安息香酸銀 2.3g およびトリエチルアミン 23ml の混合物にこの溶解液を加え、1.5 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、濃塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1〕で精製すれば、無色油状物の 2-(2-イソブトキシフェニル)酢酸メチル 3.8g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.02(6H, d, J=6.8Hz), 1.8-2.4(1H, m), 3.5-3.9(7H, m), 6.7-7.1(2H, m), 7.1-7.4(2H, m)

参考例 7

2-(2-イソブトキシフェニル)酢酸メチル 1.00g を塩化メチレン 10ml に溶解させ、5~10℃で四塩化チタン 0.99ml および α, α-ジクロロメチルメチルエーテル 0.45ml を順次滴下後、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンおよび水の混合溶媒に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5〕で精製すれば、無色油状物の 2-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル)酢酸メチル 0.80g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.03(6H, d, J=6.8Hz), 1.8-2.4(1H, m), 3.69(5H, s), 3.83(2H, d, J=6.4Hz), 6.95(1H, d, J=8.3Hz), 7.6-7.9(2H, m), 9.86(1H, s)

参考例 8

2-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル)酢酸メチル 0.80g をアセトニトリル 8ml に溶解させ、5~10℃で水 25ml に溶解させたリン酸二水素ナトリウム二水和物 2.03g、30%過酸化水素水 0.69ml および水 15ml に溶解させた亜塩素酸ナトリウム 0.73g を順次加えた後、5~10℃で 3.5 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の 3-(メトキシカルボニルメチル)-4-イソブトキシ安息香酸 0.62g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.03(6H, d, J=6.6Hz), 1.8-2.4(1H, m), 3.69(5H, s), 3.81(2H, d, J=6.4Hz), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 7.8-8.2(2H, m), 8.8-9.6(1H, bs)

25 参考例 9

2-イソブトキシ-5-メチル安息香酸イソブチル 0.50g をピリジン 10ml および水 10ml の混合溶媒に溶解させ、60~70℃で過マンガン酸カリウム 0.45g を加え、加熱還流下に 2 時間攪拌する。反応混合物をセライト濾過後、酢酸エチルを加え、6mol/L 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽

和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の 3-(イソブトキシカルボニル)-4-イソブトキシ安息香酸 0.35g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.02(6H, d, J=6.4Hz), 1.07(6H, d, J=6.4Hz), 1.9-

- 5 2.4(2H, m), 3.88(2H, d, J=6.4Hz), 4.12(2H, d, J=6.8Hz), 7.00(1H, d, J=9.0Hz),
8.19(1H, dd, J=8.7, 2.2Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz), 7.0-9.0(1H, bs)

参考例 10

サリチルアルデヒド 70.0g および炭酸カリウム 158.5g を N,N-ジメチルホルムアミド 700ml に溶解させ、70℃で 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン

- 10 67.9ml を 30 分間かけて滴下後、70℃で 30 分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH3.0 に調整し、有機層を分取する。

得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノール 350ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 7.0g を添加後、水素気流下、35℃で 4 時間攪拌する。

- 15 反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液 ; n-ヘキサン : トルエン = 2 : 1〕で精製すれば、淡黄色油状物の 2-イソブトキシベンズアルデヒド 92.4g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.07(6H, d, J=6.6Hz), 2.0-2.2(1H, m), 3.85(2H, d, J=6.4Hz),
6.9-7.1(2H, m), 7.4-7.7(1H, m), 7.83(1H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 10.55(1H, s)

20 参考例 11

60%水素化ナトリウム 0.92g をテトラヒドロフラン 30ml に懸濁させ、室温でジエチルホスホ酢酸エチル 5.0ml を 5 分間かけて滴下後、40℃で 30 分間攪拌する。

ついで、テトラヒドロフラン 20ml に溶解させた 2-イソブトキシベンズアルデヒド

3.40g を室温で 20 分間かけて滴下後、1 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル

- 25 および水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。

得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1〕で精製すれば、淡黄色油状物の 3-(2-イソブトキシフェニル)-2-プロペン酸エチル 4.30g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.32(3H, t, J=7.1Hz), 1.8-2.4(1H, m), 3.78(2H, d, J=6.4Hz), 4.25(2H, q, J=7.1Hz), 6.53(1H, d, J=16.4Hz), 6.8-7.6(4H, m), 8.10(1H, d, J=16.1Hz)

参考例 1 2

- 5 3-(2-イソブトキシフェニル)-2-プロペン酸エチル 1.50g をエタノール 15ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 0.30g 添加後、水素気流下、室温で1時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1〕で精製すれば、無色油状物の3-(2-イソブトキシフェニル)プロピオン酸エチル 0.76g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.04(6H, d, J=6.6Hz), 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.9-2.3(1H, m), 2.5-2.7(2H, m), 2.9-3.1(2H, m), 3.73(2H, d, J=6.4Hz), 4.12(2H, q, J=6.8Hz), 6.7-7.3(4H, m)

参考例 1 3

- 15 参考例 7 と同様の方法により 3-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.07(6H, d, J=6.6Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.0-2.4(1H, m), 2.5-2.8(2H, m), 2.9-3.1(2H, m), 3.84(2H, d, J=6.4Hz), 4.13(2H, d, J=7.1Hz), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.7-7.9(2H, m), 9.85(1H, s)

20 参考例 1 4

参考例 7 と同様の方法により 3-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル)-2-プロペン酸エチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.09(6H, d, J=6.6Hz), 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 2.0-2.5(1H, m), 3.90(2H, d, J=6.3Hz), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 6.61(1H, d, J=16.1Hz), 7.02(1H, d, J=8.6Hz), 7.8-8.3(3H, m), 9.90(1H, s)

参考例 1 5

参考例 8 と同様の方法により 3-(2-エトキシカルボニルエチル)-4-イソブトキシ安息香酸を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.07(6H, d, J=6.6Hz), 1.25(3H, t, J=7.3Hz), 2.0-2.4(1H, m),

2.5-2.8(2H, m), 2.9-3.1(2H, m), 3.82(2H, d, J=6.1Hz), 4.14(2H, q, J=7.1Hz),
6.85(1H, d, J=8.0Hz), 7.9-8.1(2H, m), 9.0-9.8(1H, bs)

参考例 16

参考例 8 と同様の方法により 3 - (2 - エトキシカルボニルエテニル) - 4 -
5 イソプトキシ安息香酸を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.09(6H, d, J=6.8Hz), 1.35(3H, t, J=6.8Hz), 1.9-2.4(1H, m),
3.89(2H, d, J=6.4Hz), 4.28(2H, q, J=6.8Hz), 6.62(1H, d, J=16.1Hz),
6.95(1H, d, 9.0Hz), 7.9-8.3(3H, m), 8.6-9.8(1H, bs)

参考例 17

10 (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1, 2 - ピロリジンジカルボン酸 1 - ベンジ
ル 2 - エチルエステル 11.8g、3,4-ジヒドロピラン 11ml およびパラトルエンスル
ホン酸ピリジニウム 2.0g を塩化メチレン 59ml に溶解させ 1 時間加熱還流する。
反応混合物を飽和重曹水 50ml に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水お
よび飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒
15 を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ;
n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1] で精製すれば、無色油状物の (2 S, 4 R)
- 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 2 - ピロリジン
ジカルボン酸 1 - ベンジル 2 - エチルエステル 12.9g を得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.0-2.6(11H, m), 3.3-4.7(9H, m), 4.9-5.3(2H, m), 7.1-
20 7.5(5H, m)

参考例 18

(2 S, 4 R) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1,
2 - ピロリジンジカルボン酸 1 - ベンジル 2 - エチルエステル 12.7g をエタノー
ル 127ml に溶解させ、5-10℃で 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 37.0ml を添加後、
25 室温で 1.5 時間攪拌する。減圧下に反応混合物の溶媒を留去し、得られた残留物
を N, N - ジメチルホルムアミド 90ml に溶解させ、5-10℃でジフェニルリン酸アジ
ド 10.9ml、トリエチルアミン 14.1ml および N, O - ジメチルヒドロキシルアミン
塩酸塩 3.94g を順次添加後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルお
よび水の混合物を加え、6mol/L 塩酸で pH6.5 に調整後有機層を分取する。得られ

た有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の
(2*S*, 4*R*)-2-〔[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル]-4-(テ
5 ラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イルオキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジ
ルエステル 3.75g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値：1.2-2.6(8*H*, *m*), 3.0-4.0(10*H*, *m*), 4.3-5.3(5*H*, *m*), 7.2-
7.5(5*H*, *m*)

参考例 19

- 10 (2*S*, 4*R*)-2-〔[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル]-4-(テ
トラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イルオキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベン
ジルエステル 3.3g をテトラヒドロフラン 33ml に溶解させ、-70℃で水素化リチウ
ムアルミニウム 0.64g を添加後 -70℃で 1 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル
33ml を 30 分間かけて滴下、ついで 20% 含水テトラヒドロフラン 66ml を 30 分間
15 かけて滴下後、室温で 30 分間攪拌する。セライトろ過後有機層を分取し、得られ
た有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、
減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の
(2*S*, 4*R*)-2-ホルミル-4-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル
20 オキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル 1.25g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値：1.2-2.5(8*H*, *m*), 3.3-4.0(4*H*, *m*), 4.1-4.8(3*H*, *m*),
5.17(2*H*, *bs*), 7.1-7.5(5*H*, *m*), 9.4-9.7(1*H*, *m*)

参考例 20

- ヨウ化イソペンチルトリフェニルホスホニウム 3.34g をテトラヒドロフラン
25 11ml に懸濁させ、-25~-20℃で *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液
(1.53mol/L) 4.3ml を 10 分間かけて滴下する。-25~-15℃で 1 時間攪拌後、室
温まで 1 時間かけて昇温させる。反応混合物にテトラヒドロフラン 11ml に溶解さ
せた (2*S*, 4*R*)-2-ホルミル-4-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-
イルオキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル 1.10g を 20 分間かけ

て滴下し、室温で5時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の(2S, 4R)-2-(4-メチル-1-ペンテニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.62gを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値：0.85(6H, d, J=6.1Hz), 1.3-2.5(11H, m), 3.3-4.0(4H, m), 4.2-4.9(3H, m), 5.10(2H, bs), 5.2-5.6(2H, m), 7.32(5H, bs)

参考例 2 1

(2S, 4R)-2-(4-メチル-1-ペンテニル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.60gをテトラヒドロフラン12mlに溶解させ、6mol/L塩酸12ml添加後、室温で2時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水の混合物を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-ペンテニル)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.43gを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値：0.85(6H, d, J=5.9Hz), 1.2-2.4(5H, m), 3.4-3.9(2H, m), 4.3-4.6(1H, m), 4.6-5.0(2H, m), 5.10(2H, bs), 5.2-5.7(2H, m), 7.2-7.5(5H, m)

参考例 2 2

50%水酸化ナトリウム水溶液8mlに臭化テトラブチルアンモニウム0.04gを添加後120℃まで昇温させ、トルエン0.8mlに溶解させた(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-ペンテニル)-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル0.40gおよび3-クロロ-2-メチル-1-プロペン0.65mlを5分間かけて滴下後、加熱還流下30分間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、トルエンおよび水の混合物を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を

留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1〕で精製すれば、無色油状物の（2*S*，4*R*）-2-（4-メチル-1-ペンテニル）-4-〔（2-メチル-2-プロペニル）オキシ〕-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル 0.31gを得る。

- 5 NMR(CDCl₃) δ 値：0.84(6H, d, *J*=5.9Hz), 1.2-2.5(8H, m), 3.3-4.1(5H, m), 4.6-5.6(7H, m), 7.32(5H, bs)

参考例 2 3

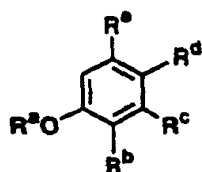
- 10 （2*S*，4*R*）-2-（4-メチル-1-ペンテニル）-4-〔（2-メチル-2-プロペニル）オキシ〕-1-ピロリジンカルボン酸ベンジルエステル 0.29g をエタノール 5.8ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 0.06g を添加後、水素気流下室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物をセライトろ過後、減圧下に溶媒を留去すれば、黄色油状物の（2*R*，4*R*）-4-イソブトキシ-2-（4-メチルペンチル）ピロリジン 0.18g を得る。

- 15 NMR(CDCl₃) δ 値：0.86(6H, d, *J*=6.1Hz), 0.89(6H, d, *J*=6.6Hz), 1.0-2.2(11H, m), 2.7-3.4(5H, m), 3.8-4.1(1H, m)

参考例 2 4

参考例 4 と同様の方法により表 8 8 の化合物を得る。

【表 8 8】



20	-----					
	No.	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e

	24(1)	<i>n</i> Pr	CHO	H	H	H
	24(2)	<i>i</i> Am	CHO	H	H	H
25	24(3)	<i>i</i> Bu	COOMe	H	H	OCH ₂ Ph
	24(4)	<i>i</i> Bu	COO- <i>i</i> Bu	H	Me	H

24(5)	iBu	Me	H	H	COO-iBu
24(6)	CH ₂ Ph	H	OH	COOMe	H
24(7)	(4-NO ₂)PhCH ₂	(CH ₂) ₂ COOEt	H	H	H
24(8)	iBu	(CH ₂) ₂ COO-iBu	H	H	H
5 24(9)	iAm	CH ₂ COO-iAm	H	H	H

24 (1)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.07(3H, t, J=7.3Hz), 1.65-2.07(2H, m), 4.04(2H, t, J=6.3Hz),
7.00(2H, t, J=7.3Hz), 7.43-7.63(1H, m), 7.83(1H, dd, J=8.1, 2.2Hz),
10.53(1H, d, J=0.7Hz)

24 (2)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.98(6H, d, J=5.9Hz), 1.64-2.03(3H, m), 4.11(2H, t, J=6.4Hz),
6.92-7.08(2H, m), 7.43-7.63(1H, m), 7.83(1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 10.52(1H, s)

24 (3)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 2.07-2.36(1H, m), 3.75(2H, d, J=6.4Hz),
3.85(3H, s), 5.09(2H, s), 6.48-6.61(2H, m), 7.31-7.47(5H, m),
7.84(1H, d, J=9.3Hz)

24 (4)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.00(6H, d, J=6.8Hz), 1.03(6H, d, J=6.6Hz), 2.00-2.19(2H, m),
2.28(3H, s), 3.75(2H, d, J=6.4Hz), 4.08(2H, d, J=6.6Hz), 6.82(1H, d, J=8.5Hz),
7.20(1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 7.57(1H, d, J=2.4Hz)

24 (5)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.88-2.41(2H, m),
2.28(3H, s), 3.79(2H, d, J=6.4Hz), 4.09(2H, d, J=6.6Hz), 7.17(1H, d, J=8.1Hz),
7.47-7.59(2H, m)

24 (6)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 3.91(3H, s), 5.07(2H, s), 6.44-6.58(2H, m), 7.25-7.40(5H, m),
7.74(1H, d, J=9.5Hz), 10.96(1H, s)

24 (7)

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.53-2.71(2H, m), 2.94-3.12(2H, m),
4.12(2H, q, J=7.1Hz), 5.20(2H, s), 6.79-7.09(2H, m), 7.11-7.25(2H, m),
7.61(2H, d, J=8.6Hz), 8.26(2H, d, J=8.6Hz)

24 (8)

5 NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.90(6H, d, J=6.6Hz), 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.67-2.26(2H, m),
2.51-3.04(4H, m), 3.73(2H, d, J=6.4Hz), 3.85(2H, d, J=6.6Hz), 6.74-6.91(2H, m),
7.09-7.25(2H, m)

24 (9)

10 NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.89(6H, d, J=5.6Hz), 0.95(6H, d, J=5.6Hz), 1.40-1.94(6H, m),
3.60(2H, s), 3.98(2H, t, J=6.1Hz), 4.11(2H, t, J=5.9Hz), 6.80-6.95(2H, m),
7.14-7.35(2H, m)

参考例 2 5

参考例 5 と同様の方法により 2-フルオロ-4-イソプロトキシ安息香酸イソブチルから 2-フルオロ-4-イソプロトキシ安息香酸を得る。

15 NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.03(6H, d, J=6.6Hz), 1.90-2.41(1H, m), 3.77(2H, d, J=6.6Hz),
6.56-6.80(2H, m), 7.97(1H, dd, J=9.0, 8.6Hz), 9.10(1H, brs)

参考例 2 6

参考例 6 と同様に 2-(2-プロポキシフェニル)酢酸メチルを得る。

20 NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.02(3H, t, J=7.2Hz), 1.58-1.96(2H, m), 3.63(2H, s),
3.68(3H, s), 3.92(2H, t, J=6.4Hz), 6.88(2H, t, J=6.4Hz), 7.14-7.33(2H, m)

参考例 2 7

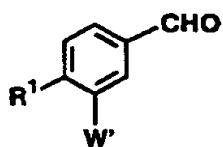
参考例 6 と同様に 2-(2-イソペンチルオキシフェニル)酢酸メチルを得る。

25 NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.95(6H, d, J=7.1Hz), 1.56-1.90(3H, m), 3.63(2H, s),
3.68(3H, s), 3.99(2H, t, J=6.3Hz), 6.84(2H, t, J=7.3Hz), 7.15-7.32(2H, m)

参考例 2 8

参考例 7 と同様の方法により表 8 9 の化合物を得る。

【表 8 9】



No.	R ¹	W'
5	28(1)	0-nPr
	28(2)	0-iAm
	28(3)	0-iAm
	28(4)	(4-NO ₂)PhCH ₂ -O-
	28(5)	0-iBu
10	28(6)	0-iBu
	28(7)	0-iAm
	28(1)	
15	NMR(CDCl ₃) δ 値 : 1.04(3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.94(2H, m), 3.68(2H, s), 3.70(3H, s), 4.03(2H, t, J=6.3Hz), 6.96(1H, d, J=8.1Hz), 7.74-7.86(2H, m), 9.87(1H, s)	
	28(2)	
20	NMR(CDCl ₃) δ 値 : 0.97(6H, d, J=6.1Hz), 1.65-1.84(3H, m), 3.67(2H, s), 3.69(3H, s), 4.10(2H, t, J=6.2Hz), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.74-7.86(2H, m), 9.87(1H, s)	
	28(3)	
	NMR(CDCl ₃) δ 値 : 0.99(6H, d, J=6.1Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.59-2.04(3H, m), 2.51-2.70(2H, m), 2.89-3.06(2H, m), 4.01-4.25(4H, m), 6.94(1H, d, J=9.3Hz), 7.69-7.80(2H, m), 9.85(1H, s)	
25	28(4)	
	NMR(CDCl ₃) δ 値 : 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.58-2.76(2H, m), 3.00-3.18(2H, m), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 5.32(2H, s), 6.99(1H, d, J=9.0Hz), 7.59-7.78(4H, m),	

8. 27(2H, d, J=8.8Hz), 9.88(1H, s)

28(5)

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.07(6H, d, J=6.8Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.85-2.16(3H, m),
2.35(2H, t, J=6.8Hz), 2.73(2H, t, J=6.8Hz), 3.83(2H, d, J=6.4Hz),

5 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 6.92(1H, d, J=9.0Hz), 7.67-7.77(2H, m), 9.86(1H, s)

28(6)

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.05(6H, d, J=6.3Hz), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.07-2.28(1H, m),
3.58(2H, d, J=6.6Hz), 3.84(2H, d, J=6.4Hz), 4.19(2H, q, J=7.1Hz),

5.80(1H, d, J=15.6Hz), 6.91-7.19(2H, m), 7.68-7.82(2H, m), 9.86(1H, s)

10 28(7)

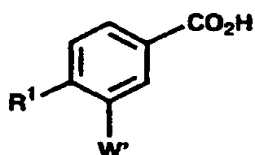
NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.97(6H, d, J=5.9Hz), 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.96(3H, m),
3.55(2H, d, J=6.8Hz), 4.03-4.29(4H, m), 5.79(1H, dt, J=15.6, 1.5Hz), 6.92-

7.30(2H, m), 7.67-7.80(2H, m), 9.86(1H, d, J=1.0Hz)

参考例 29

15 参考例 8 と同様の方法により表 90 の化合物を得る。

【表 90】



No.	R ¹	W'
20		
29(1)	O-nPr	CH ₂ COOMe
29(2)	O-iAm	CH ₂ COOMe
29(3)	O-iAm	(CH ₂) ₂ COOEt
29(4)	(4-NO ₂)PhCH ₂ -O-	(CH ₂) ₂ COOEt
25 29(5)	O-iBu	(CH ₂) ₃ COOEt
29(6)	O-iBu	CH ₂ CH=CHCOOEt

29(7) 0-iAm CH₂CH=CHCOOEt

29(1)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 1.04(3H, t, J=7.4Hz), 1.65-2.03(2H, m), 3.67(2H, s),
5 3.70(3H, s), 4.01(2H, t, J=6.4Hz), 7.00(1H, d, J=8.4Hz), 7.93-8.10(2H, m),
8.60(1H, brs)

29(2)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 0.96(6H, d, J=5.9Hz), 1.56-1.99(3H, m), 3.66(2H, s),
3.69(3H, s), 4.17(2H, t, J=6.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.93-8.11(2H, m),
10 11.63(1H, brs)

29(3)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 0.98(6H, d, J=6.0Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.60-2.05(3H, m),
2.51-2.69(2H, m), 2.89-3.05(2H, m), 4.01-4.26(4H, m), 5.70(1H, brs),
6.88(1H, d, J=8.3Hz), 7.92-8.03(2H, m)

15 29(4)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 2.56-2.71(2H, m), 2.96-3.04(2H, m),
4.10(2H, q, J=7.1Hz), 5.32(2H, s), 6.94(1H, d, J=9.0Hz), 7.64-7.92(5H, m),
8.27(2H, d, J=8.1Hz)

29(5)

20 NMR(CDCl₃) δ 值 : 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.95-2.10(3H, m),
2.34(2H, t, J=6.6Hz), 2.72(2H, t, J=7.1Hz), 3.80(2H, d, J=6.4Hz),
4.12(2H, q, J=7.1Hz), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.90-8.00(2H, m), 12.00(1H, brs)

29(6)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.25(1H, m),
25 3.56(2H, d, J=6.6Hz), 3.82(2H, d, J=6.3Hz), 4.17(2H, q, J=7.1Hz),
5.79(1H, d, J=15.6Hz), 6.83-7.20(2H, m), 7.87-8.07(2H, m), 11.30(1H, brs)

29(7)

NMR(CDCl₃) δ 值 : 0.97(6H, d, J=5.9Hz), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.63-2.00(3H, m),
3.53(2H, d, J=6.6Hz), 3.88-4.30(4H, m), 5.79(1H, d, J=15.6Hz), 6.85-7.18(2H, m),

7.86-8.07(2H, m), 9.45(1H, brs)

参考例 3 0

参考例 9 と同様の方法により 2-イソブトキシ-4-(イソブトキシカルボニル)安息香酸を得る。

- 5 NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.04(6H, d, J=7.3Hz), 1.12(6H, d, J=6.8Hz), 1.89-2.49(2H, m), 4.10(2H, d, J=6.4Hz), 4.15(2H, d, J=6.3Hz), 7.71-7.81(3H, m), 8.26(1H, d, J=7.6Hz)

参考例 3 1

- 塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム 144g およびジイソプロピル
10 アミン 43g のテトラヒドロフラン 200ml 懸濁液に n-ブチルリチウムのヘキサン
溶液 (1.6mol/L) 253ml を -50℃ で 1 時間かけて滴下後、室温で 1 時間攪拌する。
反応混合物に 2-イソブトキシベンズアルデヒド 25g のテトラヒドロフラン
100ml 溶液を -50℃ で 1 時間かけて滴下し、同温で 1 時間攪拌する。反応混合物を
酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水お
15 よび飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒
を留去する。得られた残留物、5% 硫酸水溶液 260ml およびジオキサン 100ml の混
合物を 2 時間、加熱環流後、室温まで冷却し、水 500ml で希釈する。反応混合物
に酢酸エチルを加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水
で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得
20 られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸
エチル = 95:5] で精製すれば、無色油状物の 2-(2-イソブトキシフェニル)
エタナール 17.5g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.02(6H, d, J=6.8Hz), 1.88-2.32(1H, m), 3.65(2H, d, J=2.0Hz), 3.74(2H, d, J=6.3Hz), 6.83-6.99(2H, m), 7.12-7.28(2H, m), 9.70(1H, t, J=2.0Hz)

25 参考例 3 2

参考例 3 1 と同様にして 2-(2-イソペンチルオキシフェニル)エタナール
を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.95(6H, d, J=6.9Hz), 1.56-1.95(3H, m), 3.63(2H, d, J=2.2Hz), 4.02(2H, t, J=6.6Hz), 6.83-7.01(2H, m), 7.10-7.34(2H, m), 9.68(1H, t, J=2.2Hz)

参考例 3 3

参考例 1 1 と同様にして 3 - (2 - イソペンチルオキシフェニル) - 2 - プロペン酸エチルを得る。

5 NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.98(6H, d, J=6.1Hz), 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 1.70-1.98(3H, m),
3.99-4.37(4H, m), 6.52(1H, d, J=16.4Hz), 6.93(2H, t, J=6.4Hz), 7.23-7.54(2H, m),
8.00(1H, t, J=8.5Hz)

参考例 3 4

参考例 1 1 と同様にして 4 - (2 - イソブトキシフェニル) - 2 - ブテン酸エチルを得る。

10 NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.03(6H, d, J=6.8Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.89-2.32(1H, m),
3.53(2H, dd, J=5.9, 1.0Hz), 3.73(2H, d, J=6.1Hz), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 5.78(1H,
dt, J=15.4, 1.3Hz), 6.79-6.94(2H, m), 7.09(1H, dd, J=6.4, 2.0Hz), 7.21-
7.29(2H, m)

参考例 3 5

15 参考例 1 1 と同様にして 4 - (2 - イソペンチルオキシフェニル) - 2 - ブテン酸エチルを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.95(6H, d, J=6.9Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.90(3H, m),
3.05(2H, dd, J=6.6, 1.2Hz), 3.98(2H, t, J=5.6Hz), 4.17(2H, q, J=7.1Hz), 5.78(1H,
dt, J=15.6, 1.5Hz), 6.78-6.94(2H, m), 7.02-7.34(3H, m)

20 参考例 3 6

参考例 1 2 と同様にして 3 - (2 - イソペンチルオキシフェニル) プロパン酸エチルを得る。

25 NMR(CDC1₃) δ 値 : 0.97(6H, d, J=5.9Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.60-2.03(3H, m),
2.49-2.68(2H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.92-4.24(4H, m), 6.76-6.91(2H, m),
7.09-7.24(2H, m)

参考例 3 7

参考例 1 2 と同様にして 4 - (2 - イソブトキシフェニル) ブタン酸エチルを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値 : 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.83-2.18(3H, m),

2.33(2H, t, J=6.6Hz), 2.68(2H, t, J=7.1Hz), 3.72(2H, d, J=6.1Hz),

4.11(2H, q, J=7.1Hz), 6.84(2H, t, J=5.9Hz), 7.08-7.23(2H, m)

参考例 38

3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-[4-ニトロベンジルオキシ]
5 安息香酸 16.7g をエタノール 170ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 1.7g
添加後、水素気流下、室温で5時間攪拌する。反応混合物をセライト濾過後、減
圧下に溶媒を留去すれば、茶色固形物の3-(3-エトキシ-3-オキソプロピ
ル)-4-ヒドロキシ安息香酸 7.5g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.16(3H, t, J=7.1Hz), 2.52-2.84(4H, m), 4.05(2H, q, J=7.1Hz),
10 6.94(1H, d, J=9.1Hz), 7.65-7.73(4H, m)

参考例 39

3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ安息香酸 7.5g、
炭酸カリウム 17.5g および無水酢酸 7.4ml をN, N-ジメチルホルムアミド 75ml
に懸濁させ、室温で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物
15 に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水お
よび飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒
を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液;
ヘキサン:酢酸エチル=5:1〕で精製すれば、淡褐色固形物の4-(アセチルオキシ)-
3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)安息香酸 1.8g を得る。

20 NMR(CDCl₃) δ 値: 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 2.37(3H, s), 2.51-2.70(2H, m), 2.86-
3.01(2H, m), 4.15(2H, q, J=7.1Hz), 7.17(1H, d, J=9.3Hz), 7.95-8.05(3H, m)

参考例 40

4-(ベンジルオキシ)-2-イソブトキシ安息香酸メチル 5.00g を酢酸エチ
ル 15ml およびエタノール 15ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 1.0g 添加後、
25 水素気流下、室温で3時間攪拌する。反応混合物をセライト濾過し、減圧下に溶
媒を留去する。得られた残留物のエタノール 35ml 溶液に 5mol/L 水酸化ナトリウ
ム 19ml を添加し、50℃で1時間攪拌する。反応混合物をクロロホルムおよび水の
混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた残留物
のテトラヒドロフラン 20ml 溶液にトリエチルアミン 2.0ml、ついで塩化アセチル

0.8ml を添加後、室温で 10 分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加えて 6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、淡黄色油状物の 4-アセチルオキシ-2-イソブトキシ安息香酸 1.37g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 1.92-2.40(1H, m), 2.31(3H, s), 3.78(2H, d, J=6.4Hz), 6.68-6.83(3H, m), 7.89(1H, d, J=9.0Hz)

参考例 4 1

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸 5.0g、炭酸カリウム 29.8g およびヨウ化イソブチル 11ml を N, N-ジメチルホルムアミド 50ml に懸濁させ、110℃で 7 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル=10:1〕で精製すれば、淡黄色油状物の 3, 5-ジイソブトキシ安息香酸イソブチル 2.6g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.02(18H, d, J=6.6Hz), 1.85-2.30(3H, m), 3.74(4H, d, J=6.6Hz), 4.09(2H, d, J=6.6Hz), 6.62-6.67(1H, m), 7.16(2H, d, J=2.2Hz)

参考例 4 2

3, 5-ジイソブトキシ安息香酸イソブチル 2.5g をメタノール 13ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 2.3ml を加え、50℃で 3 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の 3, 5-ジイソブトキシ安息香酸 1.8g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.03(12H, d, J=6.6Hz), 1.87-2.33(2H, m), 3.76(4H, d, J=6.4Hz), 6.65-7.24(4H, m)

参考例 4 3

2, 5-ジヒドロキシ安息香酸 10g、炭酸カリウム 148g および臭化イソブチル

106ml を N, N-ジメチルホルムアミド 200ml に懸濁させ、110℃で 6 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=10：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の 2, 5-ジイソブトキシ安息香酸イソブチル 18g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 0.97-1.06(18H, m), 1.60-2.40(3H, m), 3.69(2H, d, J=6.3Hz), 3.73(2H, d, J=6.6Hz), 4.09(2H, d, J=6.6Hz), 6.80-7.05(2H, m)

7.31(1H, d, J=2.7Hz)

参考例 4 4

2, 5-ジイソブトキシ安息香酸イソブチル 17.48g をエタノール 88ml に溶解させ、5mol/L 水酸化ナトリウム 33ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の 2, 5-ジイソブトキシ安息香酸 12.16g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値： 1.01(6H, d, J=6.4Hz), 1.08(6H, d, J=6.4Hz), 1.80-2.48(2H, m), 3.73(2H, d, J=6.5Hz), 3.98(2H, d, J=6.4Hz), 6.91-7.18(2H, m),

7.66(1H, d, J=3.0Hz), 10.74(1H, brs)

参考例 4 5

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド 5.0g、炭酸カリウム 15.5g およびヨウ化イソペンチル 14ml を N, N-ジメチルホルムアミド 50ml に懸濁させ、60℃で 2 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=10：1〕で精製すれば、淡黄色油状物の 3, 4-ジイソペンチルオキシベンズアルデヒド 9.4g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.98(12H, d, J=6.1Hz), 1.63-1.81(6H, m), 4.01-4.18(4H, m), 6.95(1H, d, J=8.8Hz), 7.36-7.46(2H, m), 9.83(1H, s)

参考例 4 6

参考例 4 5 と同様にして 3, 4 - ジイソブトキシ安息香酸イソブチルを得る。

- 5 NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.88-1.09(18H, m), 1.93-2.31(3H, m), 3.80(4H, d, J=6.3Hz), 4.08(2H, d, J=6.6Hz), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.54(1H, d, J=2.0Hz), 7.64(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz)

参考例 4 7

- 10 3, 4 - ジイソペンチルオキシベンズアルデヒド 3.0g のアセトニトリル 30ml 溶液に、室温で水 15ml に溶解させたリン酸二水素ナトリウム二水和物 4.5g、ついで 30% 過酸化水素水 1.8ml を添加後、5~10℃で水 30ml に溶解させた亜塩素酸ナトリウム 2.0g を滴下し、室温で 3.5 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、6 mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減
15 圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の 3, 4 - ジイソペンチルオキシ安息香酸 3.0g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.98(12H, d, J=5.4Hz), 1.60-1.90(6H, m), 4.02-4.09(4H, m), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 7.60-7.80(3H, m)

参考例 4 8

- 20 3, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド 5.0g、炭酸カリウム 10.0g およびヨウ化イソブチル 8.3ml を N, N - ジメチルホルムアミド 50ml に懸濁させ、80℃で 2 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた
25 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1] で精製すれば、淡黄色固形物の 3 - ヒドロキシ - 4 - イソブトキシベンズアルデヒド 3.3g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.06(6H, d, J=6.6Hz), 1.96-2.41(1H, m), 3.91(2H, d, J=6.6Hz), 5.80(1H, s), 6.94(1H, d, J=8.8Hz), 7.36-7.46(2H, m), 9.84(1H, s)

参考例 4 9

参考例 4 8 と同様にして 3-ヒドロキシ-4-イソペンチルオキシベンズアルデヒドを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.99(6H, d, J=5.9Hz), 1.62-1.91(3H, m), 4.17(2H, t, J=6.6Hz),

5 5.85(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.8Hz), 7.36-7.45(2H, m), 9.84(1H, s)

参考例 5 0

3-ヒドロキシ-4-イソブトキシベンズアルデヒド 3.1g、60%水素化ナトリウム 0.7g および無水酢酸 3ml を N,N-ジメチルホルムアミド 31ml に懸濁させ、100℃で 2 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、

10 6mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、黄色油状物の酢酸 5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル 4.2g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.98-2.40(1H, m), 2.32(3H, s),

3.84(2H, d, J=6.4Hz), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.58(1H, d, J=2.0Hz),

15 7.74(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 9.86(1H, s)

参考例 5 1

参考例 5 0 と同様にして 2-(5-ホルミル-2-イソブトキシフェノキシ)酢酸エチルを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.96(6H, d, J=6.1Hz), 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.83(3H, m),

20 4.11(2H, t, J=6.8Hz), 4.24(2H, q, J=7.1Hz), 4.69(2H, s), 6.97(1H, d, J=8.3Hz),

7.33(1H, d, J=1.7Hz), 7.47(1H, dd, J=8.2, 1.7Hz), 9.79(1H, s)

参考例 5 2

酢酸 5-ホルミル-2-イソブトキシフェニル 4.1g のアセトニトリル 38ml 溶液に、水 20ml に溶解させたリン酸二水素ナトリウム二水和物 6.8g、ついで 30%
25 過酸化水素水 3.6ml を室温で添加後、水 18ml に溶解させた亜塩素酸ナトリウム 3.6g を 5~10℃で滴下し、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にクロロホルムおよび水を加え、有機層を分取し、得られた有機層を 5%チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧下に溶媒を留去すれば、淡黄色固形物の 3-(アセチルオキシ)-4-イソブト

キシ安息香酸 4.0g を得る。

NMR(CDC₃) δ 値 : 1.02(6H, d, J=6.6Hz), 1.90-2.30(1H, m), 2.32(3H, s),
3.82(2H, d, J=6.3Hz), 6.97(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, d, J=2.2Hz),
7.99(1H, dd, J=8.7, 2.2Hz), 11.85(1H, brs)

5 参考例 5 3

参考例 5 2 と同様にして 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエトキシ) - 4 - イソペンチルオキシ安息香酸を得る。

NMR(CDC₃) δ 値 : 0.98(6H, d, J=5.9Hz), 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.85(3H, m),
4.13(2H, t, J=6.8Hz), 4.28(2H, q, J=7.3Hz), 4.71(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.6Hz),
10 7.58(1H, d, J=2.0Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 8.53(1H, brs)

参考例 5 4

5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル 2.81g、炭酸カリウム 17.0g およびヨウ化イソブチル 11.3ml を N, N - ジメチルホルムアミド 30ml に懸濁させ、120℃で 1 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に
15 加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; トルエン] で精製すれば、淡黄色油状物の 1 - イソブチル - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル 1.75g を得る。

20 NMR(CDC₃) δ 値 : 0.87(6H, d, J=6.6Hz), 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 1.90-2.50(1H, m), 2.43(3H, s), 4.35(2H, q, J=7.1Hz), 4.36(2H, d, J=7.6Hz), 7.06-7.42(4H, m),

参考例 5 5

1 - イソブチル - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル 1.00g、N - ブロモスクシンイミド 0.76g および 2, 2' - アゾビスイソブチロニ
25 トリル 0.07g をベンゼン 10ml に懸濁させ、加熱還流下、2 時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮することにより得られた残留物を N, N - ジメチルホルムアミド 10ml に溶解させ、酢酸カリウム 0.57g を加え、40℃で 30 分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減

圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝6：1〕で精製すれば、黄色油状物の3-ブromo-5-ホルミル-1-イソブチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル 0.68gを得る。

- 5 NMR(CDCI₃) δ 値： 0.88(6H, d, J=6.6Hz), 1.48(3H, t, J=7.1Hz), 1.89-2.44(1H, m), 4.37-4.51(4H, m), 7.47(1H, d, J=8.8Hz), 7.92(1H, dd, J=8.9, 1.5Hz), 8.20(1H, d, J=0.7Hz), 10.08(1H, s)

参考例 5 6

- 3-ブromo-5-ホルミル-1-イソブチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル 0.65g のアセトニトリル 7ml 溶液に水 22ml に溶解させたリン酸二水素ナトリウム二水和物 1.56g、ついで 30% 過酸化水素水 0.64ml を室温で添加後、水 20ml に溶解させた亜塩素酸ナトリウム 0.68g を 5～10℃ で滴下し、60℃ で 1 時間
10 攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、
15 減圧下に溶媒を留去すれば、黄色固形物の 3-ブromo-2-(エトキシカルボニル)-1-イソブチル-1H-インドール-5-カルボン酸 0.37g を得る。

NMR(CDCI₃) δ 値： 0.88(6H, d, J=6.6Hz), 1.48(3H, t, J=7.1Hz), 1.87-2.33(1H, m), 4.35-4.58(4H, m), 5.62(1H, brs), 7.43(1H, d, J=9.0Hz), 8.10(1H, dd, J=8.8, 1.5Hz), 8.54(1H, d, J=1.0Hz)

20 参考例 5 7

- 3-ブromo-2-(エトキシカルボニル)-1-イソブチル-1H-インドール-5-カルボン酸 0.30g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.10g、ギ酸 0.24ml およびトリエチルアミン 1.36ml を N, N-ジメチルホルムアミド 6ml に懸濁させ、80℃ で 5 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。
25 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1〕で精製すれば、黄色固形物の 2-(エトキシカルボニル)-1-イソブチル-1H-インドール-5-カルボン酸 0.12g を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.90(6H, d, J=6.6Hz), 1.43(3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.47(1H, m), 4.27-4.51(4H, m), 7.39-7.48(3H, m), 8.06(1H, dd, J=8.9, 1.5Hz), 8.54(1H, d, J=1.2Hz)

参考例 5 8

- 5 2-アミノ-3, 5-ジブロモ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸 1.00g のジオキサン 10ml 溶液にトリエチルアミン 0.6ml、ついでジフェニルリン酸アジド 0.9ml を添加し、加熱還流下、1.5 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水の混合物を加え、6mol/L 塩酸で pH6 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、
10 減圧下に溶媒を留去すれば、淡褐色固形物の 4, 6-ジブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル 0.96g を得る。
NMR(DMSO-d₆) δ 値 : 3.94(3H, s), 7.13-7.18(1H, m), 11.00(2H, brs)

参考例 5 9

- 15 4, 6-ジブロモ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル 0.95g、60%水素化ナトリウム 0.24g および臭化イソペンチル 0.7ml を N, N-ジメチルホルムアミド 10ml に懸濁させ、50-60℃で 3 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、2mol/L 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次
20 洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、淡褐色固形物の 4, 6-ジブロモ-1, 3-ジイソペンチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル 0.71g を得る。
NMR(CDCl₃) δ 値 : 0.98(12H, d, J=5.6Hz), 1.43-1.77(6H, m), 3.77-3.93(2H, m), 3.98(3H, s), 4.15-4.32(2H, m), 7.08(1H, s)

参考例 6 0

- 25 4, 6-ジブロモ-1, 3-ジイソペンチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル 0.70g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.16g、ギ酸 0.44ml およびトリエチルアミン 2.4ml を N, N-ジメチルホルムアミド 7ml に懸濁させ、100℃で 3 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合物に加え、2mol/L 塩酸で pH4 に調整

し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1〕で精製すれば、無色油状物の1, 3-ジイソペンチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル0.37gを得る。

NMR(CDC1₃) δ 値： 0.98(12H, d, J=5.4Hz), 1.48-1.88(6H, m), 3.84-3.93(4H, m), 3.93(3H, s), 6.98(1H, d, J=8.3Hz), 7.67(1H, s), 7.84(1H, dd, J=8.2, 1.2Hz)

参考例 6 1

1, 3-ジイソペンチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル0.34gのメタノール7ml溶液に1mol/L水酸化ナトリウム1.5mlを添加し、50℃で1時間攪拌する。反応混合物に水、ついでクロロホルムを加え、6mol/L塩酸でpH2に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、白色固形物の1, 3-ジイソペンチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸0.29gを得る。

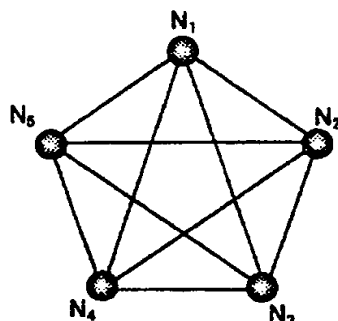
NMR(CDC1₃) δ 値： 1.00(12H, d, J=5.1Hz), 1.54-1.79(6H, m), 3.87-4.03(4H, m), 7.03(1H, d, J=8.1Hz), 7.73(1H, s), 7.94(1H, d, J=8.3Hz), 8.20(1H, brs)

産業上の利用の可能性

本発明は、転写因子AP-1の活性阻害作用を有する化合物またはその塩、それらを含むAP-1の過剰発現が関与する疾患の予防・治療剤およびAP-1阻害剤に関するものであり副作用の少ない治療・予防剤として有用である。

請求の範囲

1. 式 1



「式中、 N_1 は、水素結合供与基中の供与性水素原子が結合した原子または水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_3 は、水素結合受容基中の水素結合受容原子を； N_2 、 N_4 および N_5 は、疎水性基を構成する任意の炭素原子を示す。」
 で表され、かつ、 N_1 および N_2 の距離が5オングストローム以上、12オングストローム以下であり、 N_1 および N_3 の距離が9オングストローム以上、15オングストローム以下であり、 N_1 および N_4 の距離が3オングストローム以上、13オングストローム以下であり、 N_1 および N_5 の距離が8オングストローム以上、16オングストローム以下であり、 N_2 および N_3 の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 N_2 および N_4 の距離が6オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 N_2 および N_5 の距離が9オングストローム以上、14オングストローム以下であり、 N_3 および N_4 の距離が4オングストローム以上、11オングストローム以下であり、 N_3 および N_5 の距離が3オングストローム以上、10オングストローム以下であり、 N_4 および N_5 の距離が4オングストローム以上、9オングストローム以下であるファーマコフォー

(pharmacophore)を構成する N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 の原子のうち、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる2つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる2つ以上の原子間の距離がファーマコフォーの原子間の距離にある化合物またはその塩。

2. ファーマコフォーを構成する各原子において、 N_1 および N_2 の距離が5.09オングストローム以上かつ11.67オングストローム以下であり、 N_1 および N_3

の距離が 9.47 オングストローム以上かつ 14.30 オングストローム以下であり、 N_1 および N_4 の距離が 3.48 オングストローム以上かつ 12.60 オングストローム以下であり、 N_1 および N_5 の距離が 8.77 オングストローム以上かつ 15.67 オングストローム以下であり、 N_2 および N_3 の距離が 3.78 オングストローム以上かつ 9.78 オングストローム以下であり、 N_2 および N_4 の距離が 6.97 オングストローム以上かつ 13.26 オングストローム以下であり、 N_2 および N_5 の距離が 9.37 オングストローム以上かつ 13.32 オングストローム以下であり、 N_3 および N_4 の距離が 4.83 オングストローム以上かつ 10.51 オングストローム以下であり、 N_3 および N_5 の距離が 3.31 オングストローム以上かつ 9.97 オングストローム以下であり、 N_4 および N_5 の距離が 4.32 オングストローム以上かつ 8.25 オングストローム以下である請求の範囲 1 に記載の化合物またはその塩。

3. ファーマコフォーを構成する N_1 が、1 つ以上の水素原子が結合している置換されていてもよいアミノ、アンモニウム、アミド、チオアミド、ウレイド、イソウレイド、アミジノ、グアニジノ、チオウレイド、ヒドラジノもしくはヒドラゾノ基の窒素原子、水素原子が結合しているエテニル基の炭素原子、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、スルホン基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、カルボキシ基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、メルカプト基の硫黄原子、ヒドロキシ基の酸素原子、エステルの酸素原子または置換されていてもよい含窒素複素環式基の窒素原子； N_3 が、カルボニル基の酸素原子、チオカルボニル基の硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基の窒素原子、スルホン基の酸素原子、スルホニル基の酸素原子、スルフィニル基の酸素原子、スルホニルオキシ基の酸素原子、カルボキシ基の酸素原子、エーテルの酸素原子、チオエーテルの硫黄原子、ヒドロキシ基の酸素原子、エステルの酸素原子、置換されていてもよい含窒素複素環式基の水素原子が結合していない窒素原子、スルホンアミド基の窒素原子またはアシルスルホンアミド基の窒素原子； N_2 、 N_4 および N_5 が、アルキル基の炭素原子、アルケニル基の炭素原子、アリール基の炭素原子およびアルコキシ基の炭素原子を構成する任意の炭素原子である請求の範囲 1 または 2 に記載の化

合物またはその塩。

4. ファーマコフォアを構成する N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 および N_5 の原子のうち、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる 2 つ以上の原子に対応する原子を有する化合物であり、かつ、その最適化された立体構造において、 N_3 に対応する原子および N_1 、 N_2 、 N_4 または N_5 から選ばれる 2 つ以上の原子に対応する原子間の距離がファーマコフォアの原子間の距離にある化合物が、AP-1 (アクティベータープロテイン-1) とその認識配列の結合を拮抗的に阻害する作用を有する請求の範囲 1 ~ 3 に記載の化合物またはその塩。

5. アミノ酸配列式

10 $\text{Ac-Cys}^1\text{-Gly}^2\text{-AA}^3\text{-AA}^4\text{-AA}^5\text{-AA}^6\text{-AA}^7\text{-AA}^8\text{-Gly}^9\text{-Cys}^{10}\text{-NH}_2$

「式中、Ac は、アセチル基を； AA^3 は、極性アミノ酸残基を； AA^4 、 AA^6 および AA^7 は、疎水性アミノ酸残基を； AA^5 は、側鎖にカルボキシル基またはヒドロキシル基を有するアミノ酸残基を； AA^8 は、任意のアミノ酸残基を表す。」で表され、1 番目と 10 番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有する 10 残基のペプチドまたはその塩。

6. AA^3 が、L-アスパラギン残基または L-グルタミン残基； AA^4 、 AA^6 および AA^7 が、L-ロイシン残基、L-イソロイシン残基、L-アラニン残基または L-バリン残基； AA^5 が、L-アスパラギン酸残基、L-グルタミン酸残基、L-セリン残基または L-スレオニン残基である請求の範囲 5 に記載のペプチドまたはその塩。

7. アミノ酸配列式

$\text{Ac-aa}^0\text{-Cys}^1\text{-Gly}^2\text{-aa}^3\text{-aa}^4\text{-aa}^5\text{-aa}^6\text{-aa}^7\text{-Gly}^8\text{-aa}^9\text{-Cys}^{10}\text{-NH}_2$

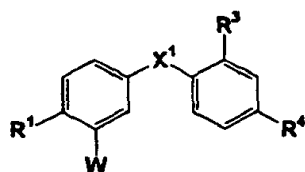
「式中、Ac は、アセチル基を； aa^0 は、任意のアミノ酸残基または結合手を； aa^3 は、極性アミノ酸残基を； aa^4 、 aa^5 および aa^7 は、疎水性アミノ酸残基を； aa^6 は、任意のアミノ酸残基； aa^9 は、側鎖にカルボキシル基またはヒドロキシル基を有するアミノ酸残基を表す。」

で表され、 aa^0 が結合手の場合、1 番目と 10 番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有し、 aa^0 が任意のアミノ酸残基の場合、2 番目と 11 番目のシステイン残基の間にジスルフィド結合を有する 10 または 11 残基のペプチドまた

はその塩。

8. $\alpha\alpha^3$ が、L-アスパラギン残基またはL-グルタミン残基； $\alpha\alpha^4$ 、 $\alpha\alpha^5$ および $\alpha\alpha^7$ が、L-ロイシン残基、L-イソロイシン残基、L-アラニン残基またはL-バリン残基； $\alpha\alpha^9$ が、L-アスパラギン酸残基、L-グルタミン酸残基、L-セリン残基またはL-スレオニン残基である請求の範囲7記載のペプチドまたはその塩。

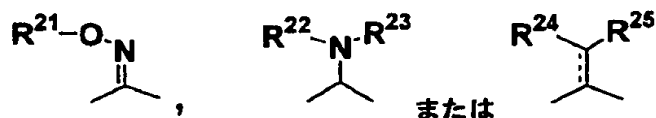
9. 一般式



「式中、 R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基、カルバモイル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^4 は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ア

ルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を；

X^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、式



- 5 「式中、 R^{21} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシルまたは複素環式-低級アルキル基を； R^{22} および R^{23} は、同一または異なって水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、カルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたは複素環式
- 10 基を； R^{24} および R^{25} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシ
- 15 カルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を；一方が破線になった二重線は、単結合または二重結合を意味する。」を； W は、 $-Z-COR^{26}$ 、 $-Z-COOR^2$ 、 $-O-CH_2COOR^2$ または $-O-CH_2CH_2COOR^2$
- 20 「式中、 Z は、 $-(CH_2)_n-$ (n は、0、1、2または3を意味する。)、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2CH=CH-$ を； R^2 は、水素原子またはカルボキシ保護基を； R^{26} は、 $-NHR^{27}$ または $-NH-SO_2R^{28}$ (R^{27} および R^{28} は、各々、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはアルアルキル基を意味する。)を意味する。」を
- 25 意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

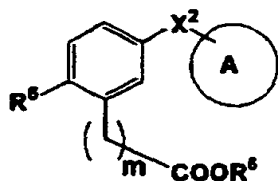
10. W が、 $-Z'-COOR^{2'}$ 、 $-Z'-CONH-SO_2R^{28'}$ 、 $-CON$

$H-CH_2COOR^{2'}$ または $-CONH-CH_2CH_2COOR^{2'}$

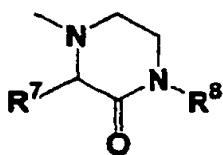
「式中、 Z' は、 $-(CH_2)_n-$ (n は、0、1 または 2 を意味する。) または $-CH=CH-$ を; $R^{2'}$ は、置換されていてもよいアルキル基を; $R^{2'}$ は、水素原子またはカルボキシル保護基を意味する。」; X^1 が、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ である請求の範囲 9 に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

1 1. R^1 が、保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基; R^3 が、保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基; R^4 が、保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基である請求の範囲 10 に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

1 2. 一般式



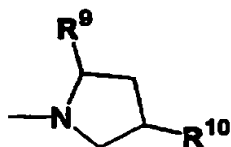
「式中、 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を; R^6 は、水素原子またはカルボキシル保護基を; X^2 は、 $-C(O)-$ を; m は、0、1 または 2 を; A 環は、式



「式中、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されてい

- でもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^8 は、水素原子、保護されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を表す。」

で表される基または式

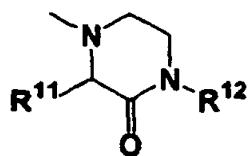


- 「式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルカノイルオキシもしくは複素環式基を表す。」

で表される基を表す。」

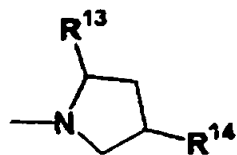
で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

13. R^5 が、アルコキシ基またはアシルアミノ基； X^2 が、 $-C(O)-$ ；A環が、式



「式中、 R^{11} は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基； R^{12} は、アルキル基を表す。」

で表される基または式

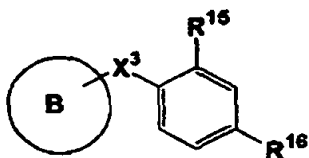


「式中、 R^{13} は、アルキルまたはアルコキシカルボニル基； R^{14} は、アルコキシまたはアルカノイルオキシ基を表す。」

で表される基を表す。」

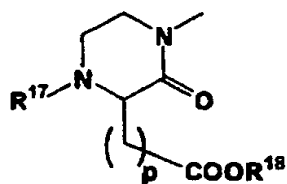
である請求の範囲 12 に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

10 14. 一般式



「式中、 R^{15} および R^{16} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^3 は、 $-C(O)-$ を；B環

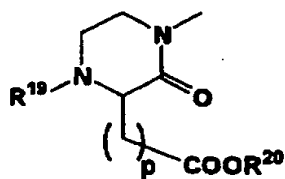
は、式



「式中、 R^{17} は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルホニルもしくは複素環式基を； R^{18} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； p は、0、1または2を表す。」で表される基を表す。」

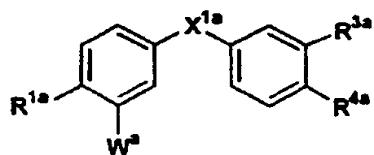
で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

15. R^{15} および R^{16} が、同一または異なってアルコキシ基；B環が、式



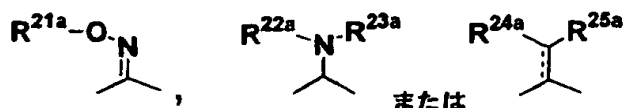
10 「式中、 R^{19} は、アシル基； R^{20} は、カルボキシル保護基； p は、0、1または2を表す。」である請求の範囲14に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

16. 一般式



「式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{3a} および R^{4a} は、同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、ニ

トロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1a} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、式



- 10 「式中、 R^{21a} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシルまたは複素環式-低級アルキル基を； R^{22a} および R^{23a} は、同一または異なって水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシル、カルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたは複素環式基を； R^{24a} および R^{25a} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を；一方が破線になった二重線は、単結合または二重結合を意味する。」を； W^a は、 $-Z^a-COR^{26a}$ 、 $-Z^a-COOR^{2a}$ 、 $-O-CH_2COOR^{2a}$ または $-O-CH_2CH_2COOR^{2a}$
- 25 a

「式中、 Z^a は、 $-(CH_2)_n-$ (n^a は、0、1、2または3を意味する。)、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2CH=CH-$ を； R^{2a}

は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{26a} は、 $-NHR^{27a}$ または $-NH SO_2 R^{28a}$ （ R^{27a} および R^{28a} は、各々、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたはアルアルキル基を意味する。）を意味する。」を意味する。」

5 で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

17. R^{1a} が、保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基； R^{3a} および R^{4a} が、同一または異なって保護されていてもよいヒドロキシル基または置換されていてもよいアルコキシ基； X^{1a} が、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-$ 、式

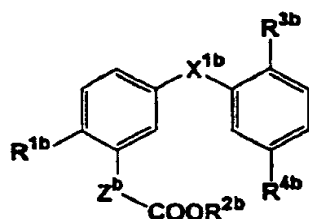


「式中、 $R^{21a'}$ は、置換されていてもよいアルキル、アルアルキルもしくは複素環式—低級アルキル基； $R^{24a'}$ および $R^{25a'}$ は、同一または異なって水素原子、保護されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルもしくはカルバモイル基を意味する。」； W^a が、 $-Z^{a'}-COR^{26a'}$ 、 $-Z^{a'}-COOR^{2a'}$ 、 $-O-CH_2COOR^{2a'}$ 、 $-O-CH_2CH_2COOR^{2a'}$ 、 $-CONH-CH_2COOR^{2a'}$ または $-CONH-CH_2CH_2COOR^{2a'}$

「式中、 $Z^{a'}$ は、 $-(CH_2)_{n^{a'}}-$ （ $n^{a'}$ は、0、1、2または3を意味する。）、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH_2CH=CH-$ を； $R^{2a'}$

20 は、水素原子またはカルボキシル保護基を； $R^{26a'}$ は、 $-NH SO_2 R^{28a'}$ （ $R^{28a'}$ は、置換されていてもよいアルキル基を意味する。）を意味する。」である請求の範囲16に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

18. 一般式

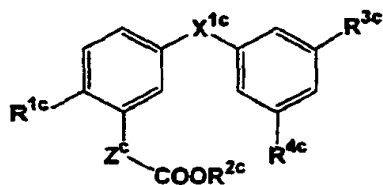


「式中、 R^{1b} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2b} は、水素原子またはカルボキシ基保護基を； R^{3b} および R^{4b} は、同一または異なってシアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノもしくは複素環式基を； X^{1b} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^b は、 $-(CH_2)^{n^b}-$ (n^b は、0、1または2を意味する)または $-CH=CH-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

19. R^{1b} が、置換されていてもよいアルコキシ基； R^{3b} および R^{4b} が、同一または異なって保護されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアルコキシ基； X^{1b} が、 $-C(O)-$ ； Z^b が、 $-(CH_2)_2-$ である請求の範囲18に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

20. 一般式



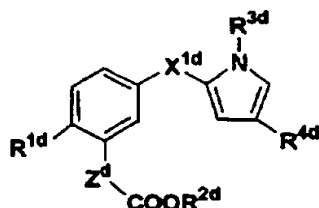
25 「式中、 R^{1c} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されて

いてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、
 アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシ
 カルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルス
 ルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリー
 5 ルスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2c} は、水素原子またはカルボキシ
 ル保護基を； R^{3c} および R^{4c} は、同一または異なってハロゲン原子、シアノ基、
 ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロ
 キシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されてい
 もよいアルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、ア
 10 リールオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カ
 ルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アル
 キルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルア
 ミノもしくは複素環式基を； X^{1c} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または
 $-CH_2-$ を； Z^c は、 $-(CH_2)^{n^c}-$ (n^c は、0、1または2を意味する)ま
 15 たは $-CH=CH-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

21. R^{1c} が、置換されていてもよいアルコキシ基； R^{2c} は、水素原子また
 はカルボキシル保護基； R^{3c} および R^{4c} が、同一または異なって置換されてい
 てもよいアルコキシ基； X^{1c} は、 $-C(O)-$ ； Z^c が、 $-(CH_2)_2-$ である
 20 請求の範囲20に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

22. 一般式



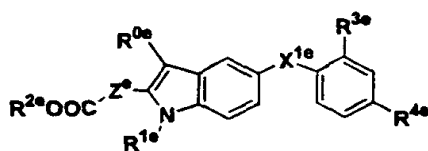
「式中、 R^{1d} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいヒ
 ドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、メルカプト基または置換されて
 25 いてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、

アルコキシ、アリアルオキシ、アシル、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノもしくは複素環式基を； R^{2d} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3d} は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリアルもしくはアルアルキル基を； R^{4d} は、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリアル、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノもしくはアリアルスルホニルアミノ基を； X^{1d} は、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-CH_2-$ を； Z^d は、 $-(CH_2)_{n^d}-$ （ n^d は、0、1または2を意味する）または $-CH=CH-$ を意味する。」

で表されるベンゼン誘導体またはその塩。

23. R^{1d} が、置換されていてもよいアルコキシ基； R^{3d} が、置換されていてもよいアルキル基； R^{4d} が、置換されていてもよいアシル基； X^{1d} が、 $-C(O)-$ ； Z^d が、 $-(CH_2)_2-$ である請求の範囲22に記載のベンゼン誘導体またはその塩。

24. 一般式



「式中、 R^{0e} は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリアル、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アルキルスルホニルアミノもしくはアリアルスルホニルアミノ基を； R^{1e} は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリアル、アルアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニルまたはアルキルスルホニル基を； R^{2e} は、水素原子またはカルボキシル保護基を； R^{3e} および R^{4e} は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護さ